

VERÄNDERUNGEN DES
SÄURE - BASEN - HAUSHALTES
IM SCHOCK UND KOLLAPS

Gabriele Binder

1968

INAUGURALDISSERTATION

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitäts-
kliniken der Johannes Gutenberg Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. H. P. Wolff

VERÄNDERUNGEN DES SÄURE - BASEN - HAUSHALTES IM SCHOCK UND KOLLAPS

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

vorgelegt von

Gabriele Binder

aus Königsberg/Pr.

Mainz 1968



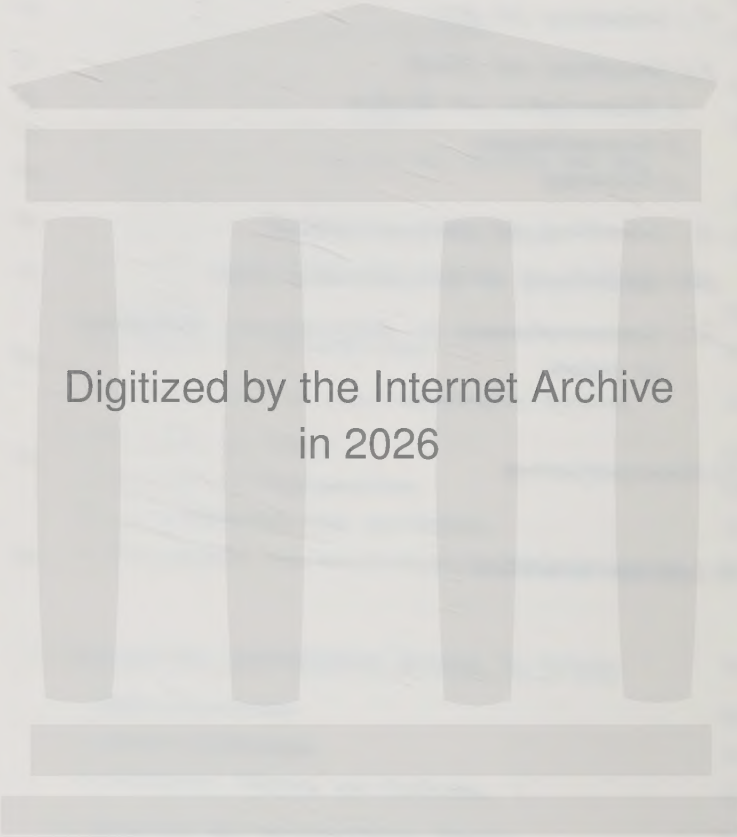
Dekan	: Professor Dr. Dr. Thews
Referent	: Professor Dr. Gersmeyer
Koreferent	: Professor Dr. Wolff

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A) <u>Einleitung</u>	1
1.) Definition und Ablauf des Schocks	1
2.) Der normale Säure-Basen-Haushalt	5
B) <u>Einfluß der metabolischen Acidose auf Stoffwechsel, Funktion und Morphologie des menschlichen und tierischen Organismus im Schock</u>	
I.) <u>Entwicklung der metabolischen Acidose</u>	7
1.) Sauerstoffmangel und seine Ursachen	8
a) Störungen des Sauerstofftransportes und der Sauerstoffausnutzung	8
b) Störungen der Sauerstoffaufnahme in der Lunge	10
2.) Die Sauerstoffschuld	12
3.) Die anaerobe Glykolyse und Bedeutung der Lactat-acidose	13
a) Versagen der Atmungskette und oxydativen Phosphorylierung	15
b) Berechnung des Excesslactates	16
4.) Das Verhalten der Puffersysteme im Schock	19
a) Die Puffersysteme im Blut	19
b) Die Lunge	20
c) Die Niere	24
II.) <u>Auswirkung der metabolischen Acidose auf den Elektrolythaushalt und die einzelnen Organe</u>	35
1.) Elektrolyte und metabolische Acidose	35
2.) Der Einfluß der metabolischen Acidose auf Enzyme, Gefäße und Nebennieren im Schock	39

a) Störung der Enzymtätigkeit	39
b) Lokale Hypoxie und Gefäßdilataion	40
c) Stimulierung der Nebennieren	41
3.) Gehirn und Schock	42
a) Durchblutung	42
b) Hypoxie und Gehirnstoffwechsel	45
4.) Herz und Acidose	46
a) Der normale Stoffwechsel	46
b) Ursache und Auswirkung der Hypoxie auf das Myokard	48
c) Mitochondrienfunktion und Elektrolyte	52
d) Direkte und indirekte Auswirkung der Acidose auf das Herz	55
e) Anatomische Veränderungen	56
5.) Veränderungen des gastrointestinalen Systems	59
6.) Die Leber im Schock	61
a) Vermehrter Glykogenabbau	61
b) Lactatextraktion und -produktion	63
c) Enzymgehalt und morphologische Veränderungen	63
 III. <u>Therapie der metabolischen Acidose im Schock</u>	 66
1.) Blutvolumenersatz	66
a) Elektrolytlösungen	66
b) Albumine, Plasma und Dextrane	67
2.) Kontrolle des zentralvenösen Drucks	69
3.) ACD-Blut	69
4.) Sauerstoffbehandlung	72
a) Gründe für eine O ₂ -Therapie	72
b) Anwendung von hyperbarem Sauerstoff	74
c) Nachteile der hyperbaren O ₂ -Therapie	75

5.) Hypothermie	76
a) Senkung der Körpertemperatur auf $36 - 28^{\circ} \text{C}$	78
b) Lokale Hypothermie der Niere	79
6.) Hypothermie und hyperbarer Sauerstoff	80
7.) Behandlung mit ATP	80
8.) Behandlung mit THAM	82
a) Eigenschaften und Struktur	82
b) Nebenwirkungen	85
c) Dosierung	86
9.) Behandlung mit Natriumbicarbonat	88
10.) Lactatlösung als therapeutisches Mittel	90
11.) Zusammenfassung der therapeutischen Maßnahmen im Schock	92
C) Zusammenfassung	94
D) Literaturverzeichnis	95



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Definition und Ablauf des Schocks

Vor 200 Jahren wurden von H.F. Le Dran und James Latta der Allgemeinzustand und die Kreislaufverhältnisse nach einem schweren Trauma als " Schock " bezeichnet. Dieses Wort soll dem Mittelhochdeutschen angehören und ist in der Turniersprache ein Ausdruck für Schlag oder Stoß (77).

Entsprechend der amerikanischen Nomenklatur werden auch jetzt im deutschen Schrifttum Schock und Kollaps als Synonyma gebraucht. Die Definition des Schocksyndroms ist dadurch erschwert, daß der Schock ein sehr reiches Bild an Symptomen bietet. Unabhängig vom klinischen Bild, von der Aetiologie und den pathophysiologischen Erscheinungen kann der Schock wohl ganz allgemein als eine hämodynamische Störung definiert werden, die durch eine verminderte Gewebsdurchblutung charakterisiert ist, so daß eine Gewebshypoxie mit daraus resultierenden funktionellen und morphologischen Organstörungen entsteht.

Das Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Gefäßvolumen oder das verminderte "Stromzeitvolumen" läßt sich auf Verminderung des venösen Rückstroms durch Hypovolaemie oder Vasodilatation und primäre cardiogene Verminderung des Herzzeit-

volumens zurückführen (38 a; 38 b; 167; 147; 73; 22; 103).

Es ist außerdem zu erwähnen, daß es (wenn auch selten) Schockzustände gibt, die sogar mit einem erhöhten Herzzeitvolumen (HZV) einhergehen. Trotzdem kommt es zu einer Minderdurchblutung von Vitalorganen. Dies wurde an Patienten im Endotoxinschock und an Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension beobachtet (121, 89a).

Abgesehen von geringfügigen Besonderheiten entwickeln sich im Schock die haemodynamischen und metabolischen Störungen unabhängig von der speziellen Aetiologie (Schema 1; S.4).

Am Beispiel des am häufigsten vorkommenden hämorrhagischen Schocks oder Verblutungsschocks werden kurz die Hauptsymptome geschildert:

Die Hypovolaemie ist meistens aber nicht immer von einem Blutdruckabfall mit kleiner Blutdruckamplitude begleitet. Über Presso- und Chemoreceptoren wird der Sympathicus stimuliert, es kommt zur kompensatorischen Vasokonstriktion. Der Kreislauf wird auf Kosten der Peripherie für die lebenswichtigen Organe "zentralisiert" (Duesberg u. Schroeder (72). Die Minderdurchblutung der peripheren Gefäße führt zur Hypoxie und damit zur anaeroben Glykolyse in den betroffenen Organen.

Im zweiten Stadium wird die Durchblutung weiter reduziert und die Vasokonstriktion excessiv verstärkt. Im terminalen therapierefrak-tären Stadium wird die Vasokonstriktion durch eine pathologische Vasodilatation verdrängt. Diese entsteht wahrscheinlich durch eine

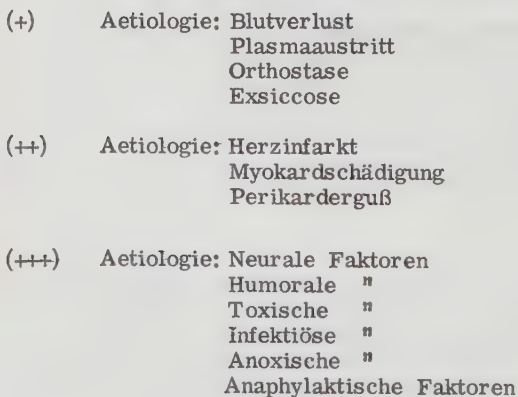
noch nicht geklärte Einwirkung von vasoaktiven Substanzen. In diesem Stadium lassen sich die eingetretenen Circuli vitiosi nicht mehr beseitigen. Nach einer Transfusion würde sich jetzt das Bild des normovolaemischen Schocks mit tödlichem Ausgang entwickeln.

Gekennzeichnet sind Schock und Kollaps meist durch Hypotonie, reflektorische Tachykardie, Hyperventilation, blasse, feuchte und kühle Haut, schlecht gefüllte Venen, getrübbte Bewußtseinslage und Oligurie.

Durch den Sauerstoffmangel entwickelt sich infolge der anaeroben Glykolyse eine metabolische Acidose zuerst in der Zelle, dann im Gewebe, schließlich im Blut (38c; 73; 225; 72; 53; 26; 255; 239; 103; 162; 177).

Die folgende Arbeit soll angesichts der raschen Fortschritte auf diesem Gebiet eine Übersicht der Forschungsergebnisse der letzten Jahre (1960-1966) über die Stoffwechselveränderungen im Hinblick auf den Säure-Basenhaushalt im Schock geben.

(209; 228)



Der normale Säure-Basen-Haushalt

Die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes beträgt bei 37° C $4,6 \times 10^{-8}$ Mol/l oder $\text{pH} = 7,38$ ($-\text{pH} = \log c_{\text{H}^+}$). Die physiologische Schwankungsbreite ist gering: sie liegt zwischen pH 7,3 und 7,5. Der Änderung des pH um wenige Zehntel entspricht eine Schwankung der H^+ -Ionenkonzentration um das Mehrfache (211a; 226).

Die Säure-Basenregulation ist für den Organismus einer der wichtigsten Faktoren: Alle Stoffwechselvorgänge, d.h. alle Fermentabläufe sind außer vom Substratangebot und optimaler Temperatur von einem bestimmten pH-Wert abhängig (226).

Im Stoffwechsel entstehen ständig große Mengen an sauren Verbindungen wie Kohlensäure, Milchsäure, Brenztraubensäure und andere Carbonsäuren sowie Schwefelsäure; durch Zufuhr von organischen Salzen entstehen Basen. Durch die Puffersysteme Kohlensäure/Bicarbonat, primäres/sekundäres Phosphat, Proteine und Hämoglobin bleibt jedoch die H^+ -Ionenkonzentration konstant. Lunge und Nieren eliminieren direkt bzw. indirekt die überschüssigen Wasserstoffionen (74; 226; 160).

Das wichtigste Puffersystem ist der Kohlensäure/Bicarbonat Puffer. Nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung hängt die H^+ -Ionenkonzentration vom Verhältnis $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ ab:

$$[\text{H}^+] = K_S \cdot \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]} = K_S \cdot \frac{[\text{undissoziierte Säure}]}{[\text{Bicarbonatanion}]}$$

K_S = Dissoziationskonstante der Säure

$$\text{oder: } \text{pH} = \text{pK}_S + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \qquad \text{pK}_S = 6,1$$

Im normalen Blutplasma bei einem pH-Wert von 7,4 beträgt die Bicarbonatkonzentration 24 mMol/l, die Kohlensäurekonzentration 1,2 mMol/l (Verhältnis 20 : 1). Wenn der Bicarbonatgehalt absinkt, spricht man von einer metabolischen Acidose. Bleibt dabei der pH-Wert im Bereich der Norm, so liegt eine kompensierte metabolische Acidose vor; bei weiterem Absinken des pH geht sie in eine dekompenzierte Acidose über. Wenn im Blut der Kohlensäurespiegel ohne Veränderung des Bicarbonatgehaltes ansteigt, so liegt eine kompensierte oder dekompenzierte respiratorische Acidose vor. Entsprechend gibt es eine metabolische und respiratorische Alkalose.

EINFLUSS DER METABOLISCHEN ACIDOSE AUF STOFFWECHSEL ,
FUNKTION UND MORPHOLOGIE DES MENSCHLICHEN UND
TIERISCHEN ORGANISMUS IM SCHOCK

E N T W I C K L U N G D E R M E T A B O L I S C H E N
A C I D O S E

Die Hauptursachen für das Auftreten einer metabolischen Acidose im Schock sind Sauerstoffmangel, die dadurch bedingte anaerobe Glykolyse und Verschlechterung der Energieproduktion, ferner das Versagen der Puffersysteme.

Da in der folgenden Ausführung häufig von Hypoxie und Hypoxydose gesprochen wird, sollen diese Ausdrücke zuerst definiert werden:

Eine Verminderung des Sauerstoffdruckes wird Hypoxie genannt, und zwar unabhängig von der Art und dem Ort ihres Auftretens (Einatemungsluft, arterielles Blut, Gewebe). Als Hypoxydose wird eine verminderte Zellatmung verschiedener Aetiologie bezeichnet (211 d).

In allen Schockformen führen das verkleinerte Herzzeitvolumen (HZV), der verminderte venöse Rückstrom und die kompensatorische Vasokonstriktion zu einer verminderten Durchblutung der Peripherie oder zum verringerten Stromzeitvolumen. Eine Minderdurchblutung bedeutet für das betroffene Gewebe ein reduziertes Sauerstoffangebot und einen inadäquaten Abtransport der Stoffwechselendprodukte. Sinkt das Stromzeitvolumen bis zu einem bestimmten Grenzwert ab, so führt dies in den Organen zur Hypoxydose.

In schlecht versorgten Gebieten werden vermehrt anaerobe Stoffwechselprodukte wie Milchsäure und Brenztraubensäure (BTS) produziert und an das Blut abgegeben. Im Blut sinken der pH-Wert und der Bicarbonatspiegel (38c; 283; 204; 35; 285).

Sauerstoffmangel und seine Ursachen

Störungen des O_2 -Transportes und der O_2 -Ausnutzung

Ein Versuch des Körpers, das geringe Sauerstoffangebot zu kompensieren, stellt die Erhöhung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}) dar (38c; 35; 31; 276; 268). Der Sauerstoff wird also vermehrt ausgenutzt. Außer dem ungenügenden O_2 -Angebot ist auch der O_2 -Transport beeinträchtigt, so daß eine zusätzliche Hypoxaemie vorliegen kann. Folgende Ursachen kommen dafür in Frage:

1.) Nach einem Blutverlust wird die Zahl der Erythrozyten und damit die der Sauerstoffträger vermindert (285; 31; 4; 167).

2.) Die Aggregation der Blutkörperchen und Thrombozyten, die im Schock häufig auftritt, führt zur Praestase oder Stase in den Capillaren und Praevenolen und damit zu folgenden Erscheinungen:

a) Durch die Stase wird die O_2 -Versorgung des betroffenen Gewebes beeinträchtigt (77; 107).

b) Durch die Aggregation wird die Viskosität des Blutes erhöht.

Die Strömungsgeschwindigkeit und der O_2 -Transport nehmen ab(34).

c) Durch Aggregation und Anaemie wird die Gesamtoberfläche der Erythrozyten, die für die O_2 -Diffusion entscheidend ist, verkleinert (285).

Die maximale O_2 -Transportkapazität und gleichzeitig eine erhöhte

Schockresistenz sollen im Normbereich des Hämatokrits (HE = 42 %) liegen. Dieser Wert wurde von Crowell in Hundexperimenten gefunden (60).

Der Hämatokrit steigt bei vielen Schock- und Kollapsformen durch Flüssigkeitsverlust auf höhere Werte an.

Ebenso ungünstig ist eine Erniedrigung des Hämatokrits durch Haemodilution, d.h. eine Verschiebung des interstitiellen Wassers in die Gefäße zur Kompensation der Oligaemie (65; 219; 147; 256; 38d).

3.) Diffusionshindernisse stören die Sauerstoffabgabe:

a) Das Anschwellen der Erythrocyten stellt ein Diffusionshindernis dar (268). (Allerdings wurde festgestellt, daß sphärische Formen der Erythrocyten gegenüber den normalen bikonkaven Formen keine Veränderung in der Sauerstoffaufnahme zeigen. Diese Untersuchung wurde nicht an Schockpatienten durchgeführt (106).

Eine Gruppe von Wissenschaftlern behauptet, die Ursache für die Erythrocytenschwellung sei nach schwerer Oligaemie eine Haemodilution (201). Eine andere Gruppe ist der Meinung, daß durch die Acidose die Erythrocyten wie auch die Gewebszellen anschwellen (286).

b) Die Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins wird durch einen niedrigen pH-Wert, Anaemie, Temperaturerhöhung und besonders durch steigenden CO_2 -Partialdruck im Blut nach rechts verschoben. Das bedeutet eine bessere Abgabe des Sauerstoffs vom Hämoglobin an das Gewebe (211a; 214; 208).

In Untersuchungen von Blutkonserven (ACD-Blut = Acidum-Citricum-Dextrose-Blut) konnte festgestellt werden, daß sich die Sauerstoffdissoziationskurve durch Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration nach rechts verlagert (272).

4.) Jede Beeinträchtigung der Atmung verstärkt einen bestehenden O_2 -Mangel, ebenso wird sich jede zusätzliche Lungenerkrankung im Schock deletär auf die O_2 -Aufnahme auswirken.

Diese Erkrankungen werden hier nicht berücksichtigt. In den folgenden Betrachtungen soll von einem gesunden Organismus ausgegangen werden, der plötzlich in einen akuten Schockzustand versetzt worden ist.

Störungen der O_2 -Aufnahme in der Lunge:

Mit Schockbeginn tritt eine Hyperventilation mit gesteigertem Atem-Minutenvolumen ein (Die Ursache hierfür wird an anderer Stelle erläutert) (285; 170).

Beim Tier und den Menschen wird im Schock der physiologische Totraum vergrößert und in wechselndem Umfang hyperventiliert (228; 31; 32). Der physiologische Totraum setzt sich zusammen aus dem anatomischen Totraum, dem Gasraum der nicht vom Blut durchströmten Alveolen und dem Gas, das andere Alveolen hyperventiliert (31). Für die Vergrößerung des physiologischen Totraumes werden folgende Gründe angenommen:

Die Ventilation ist erhöht, während die Lungendurchblutung durch

das verminderte HZV erniedrigt ist. Die Zahl der nicht durchbluteten Alveolen wird erhöht. Ein Beweis hierzu stellt eine Untersuchung an Hunden dar, in der der Druck in der Lungenarterie auf $p = 10$ mm Hg abfällt (201; 206). Ebenso sollen Alveolen durch Eindickung ("Sludge"), Vasokonstriktion und Atelektasen von der Durchblutung ausgeschlossen sein; hierdurch wird die funktionstichtige Austauschfläche für die Atmung verkleinert (285). Die Verlegung der Lungen-Kapillaren durch Mikrothromben ist umstritten. Durch Wegfall des Tiefatmungsreflexes sollen in Einzelfällen Atelektasen entstehen. Sie wurden bei der Autopsie eines Patienten, der im Endotoxinschock gestorben war, gefunden; außerdem sah man "verstopfte" Kapillaren und kollabierte Alveolen (266; 3; 164). Die Vergrößerung des physiologischen Totraumes wirkt sich darin aus, daß es zu einer Shuntblutzumischung durch die nicht ventilierten Alveolen kommt. Die Sauerstoffaufnahme des Blutes wird beeinträchtigt (285). Parallel hierzu geht eine Erhöhung der Atemarbeit und damit ein zusätzlicher O_2 -Verbrauch durch die Arbeit für die Tachypnoe und die Totraumhyperventilation, bei der große Strömungswiderstände zu überwinden sind (285; 215; 171; 203).

Die aufgeführten Diffusionsstörungen des Blutes und diejenigen in der Lunge sind für die Hypoxie im Schock bedeutsam. Die Störungen, die aus der Hypoxydase der Gewebe resultieren, haben in den verschiedenen Geweben je nach ihrer Sauerstoffmangelempfindlichkeit verschiedenes Ausmaß (34).

Die Sauerstoffschuld

Die Bedeutung des Sauerstoffmangels für den Organismus wurde von Crowell u. Mitarbeitern (4) in Untersuchungen an Hunden, die bis zu einem mittleren Blutdruckwert von 30 mm Hg entblutet worden sind, gezeigt. Es wurde hierbei die Sauerstoffschuld gemessen und mit der Überlebensrate der Versuchstiere verglichen. Eine O_2 -Schuld = 100 ml/kg ist nicht tödlich, bei 120 ml/kg stirbt die Hälfte der Tiere, beträgt sie mehr als 140 ml/kg, ist der Schock in jedem Fall letal (64; 35).

Durch zusätzliche Unruhe und Angst kann die O_2 -Schuld noch vergrößert werden. Dieses wurde besonders bei Patienten im Schock nach Myokardinfarkt und Lungenembolie beobachtet (163).

Als Zeichen der Sauerstoffuntersättigung findet man bei Patienten und in Tierversuchen einen erniedrigten arteriellen P_{O_2} und verminderte O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes (167; 201; 92; 276; 67; 28).

Die arterielle O_2 -Sättigung liegt bei Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden nach Schockbeginn zwischen 80-90 % (normal: 96-98 %).

Der arterielle PO_2 kann normal (95 mm Hg) bleiben oder bis auf 50 mm Hg absinken. Nach Verbrennungen 2. und 3. Grades findet man noch niedrigere Werte (99b; 285; 159).

Zimmermann (285) vertritt die Meinung, daß im traumatischen und hämorrhagischen Schock keine Senkung der alveolären O_2 -Spannung vorkommt, so daß die Hypoxie nicht allein Folge der Hypoxaemie durch intrapulmonale Kurzschlußblutungen ist. Es sollen zusätzliche intravasale Sauerstoffdiffusionswiderstände hierfür verantwortlich

sein (z.B. Vasokonstriktion und Aggregation).

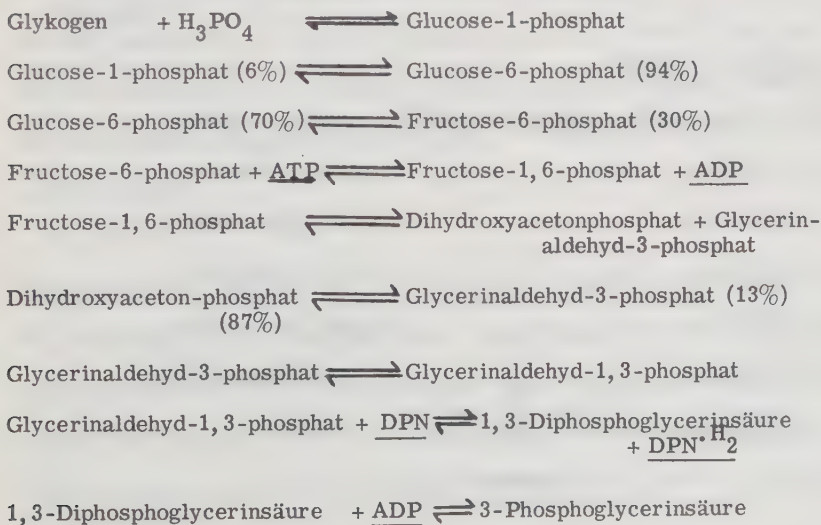
Deshalb kommt es selbst dann zur Hypoxydase im peripheren Gewebe, wenn einige Autoren normale Sauerstoffwerte im Blut gefunden haben (143; 137; 239).

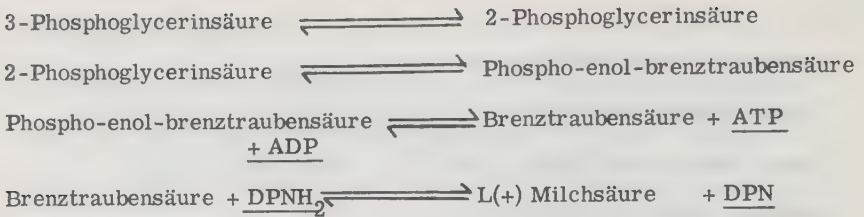
Die anaerobe Glykolyse und Bedeutung der Lactatacidose

Das verminderte Sauerstoffangebot an die Zelle bedingt eine Umstellung des aeroben Zellstoffwechsels auf die anaerobe Glykolyse (38e; 285). Das folgende Schema (2) soll eine Übersicht über die normale Kohlenhydratverbrennung und Energiebereitstellung in der Zelle geben:

Schema 2

Anaerobe Glykolyse (166)

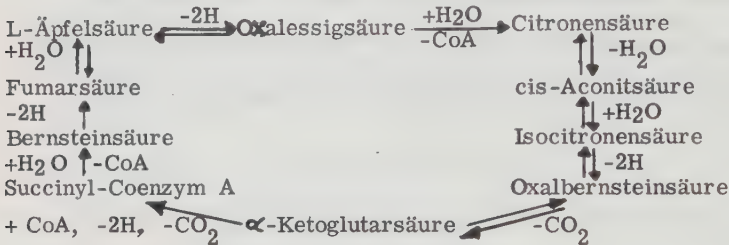




Der Zitronensäurezyklus nach KREBS (166)

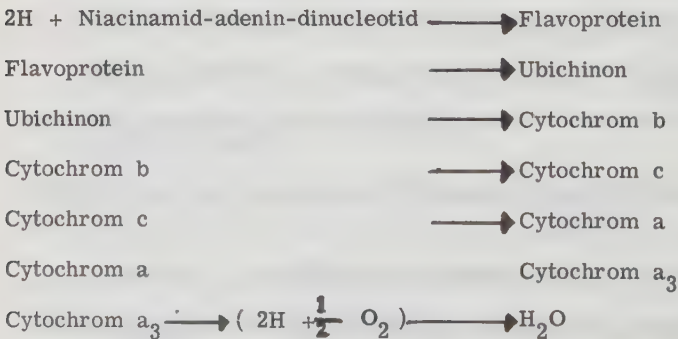


Acetyl-Coenzym A



Die H-Atome werden in der Atmungskette mit O_2 zu Wasser verbrannt.
Mit Hilfe der Cytochrome wird das Elektron des H-Atoms auf O_2 übertragen.

Cytochrom-System



(Schema 2)

Phosphorylierung und damit die ATP-Bereitstellung beeinträchtigt ist.

In den hypoxischen Gewebszellen sammeln sich Lactat und Pyruvat an, die an das Blut abgegeben werden. Das Lactat liegt im Überschuß zum Pyruvat vor. Normalerweise verhält sich der Lactat/Pyruvat-Quotient (L/P) wie 10 : 1; dieser Quotient steigt im Schock an. Die Ansammlung von nichtflüchtigen Säuren im Blut führt zum Absinken des Bicarbonatspiegels und des pH-Wertes. Wir haben eine ausgeprägte metabolische Acidose vorliegen (38e; 35 ; 285; 187).

Die metabolische Acidose beginnt also intracellulär durch die anaerobe Glykolyse. Es wurde im Schock ein Abfall des intracellulären pH um 0,2 - 0,3 Einheiten gemessen (267; 193; 199).

Berechnung des Excesslactats

Der normale Milchsäuregehalt des Blutes beträgt 1 mMol/l = 12 mg % (264). Die Veränderungen des Gehaltes an Pyruvat und Lactat im Plasma treten schon frühzeitig auf. In einem Hundeexperiment im Endotoxinschock und im hämorrhagischen Schock (Blutdruck 50 mm Hg) traten Veränderungen innerhalb von 14 Minuten auf (104); bei Ratten mit Verbrennungen 2. und 3. Grades nach 30 Minuten (285); bei Patienten mit verschiedenen Schockformen innerhalb einer Stunde nach Schockbeginn (204). Eine Untersuchung an Schockpatienten über den Zusammenhang von Excesslactat und Sterblichkeit zeigte folgende Ergebnisse:

Excesslactat :

Überlebenschance:

≤ 1 mMol/l	Alle Patienten überlebten den Schock, sofern sie nicht einer primären Krankheit erlagen.				
2 mMol/l	60 % der Patienten überlebten den Schock				
2 - 4 mMol/l	26 %	"	"	"	"
4 mMol/l	11 %	"	"	"	"
≥ 19 mMol/l	Alle Patienten starben				

Dem Excesslactatgehalt im Blut wird hier prognostische Bedeutung zugeschrieben (204; 246). Je schwerer die Lactatacidose, um so geringer die Überlebenschance. Eine pH-Veränderung von $\pm 0,4$ Einheiten ist schwer mit dem Leben vereinbar (74).

Noch weitere Faktoren, die an dieser Stelle nur kurz angeführt werden sollen, können die metabolische Acidose verschlimmern:

- 1.) Die Leber, die anfangs sogar vermehrt Lactat extrahiert, gibt im weiteren Schockverlauf wegen O_2 -Mangel Lactat an das Blut ab (7; 239; 254; 193).
- 2.) Die Milchsäure wird vom hypoxischen Muskel nicht mehr zur Glykogenbildung verwendet (254).
- 3.) Eine gesteigerte Glykogenolyse im Schock stellt vermehrt Glucose für die Lactatproduktion zur Verfügung (23; 179).
- 4.) Adrenalin steigert den anaeroben Stoffwechsel (176; 22; 87).

Das gegenüber dem normalen L/P-Verhältnis gebildete überschüssige Lactat wird nach Huckabee "excess lactate" bezeichnet und als ein Maß für den Grad der Hypoxydose verwandt. Der Gehalt an Excess Lactat (XL) ist das Ergebnis des anaeroben Stoffwechsels und wird folgendermaßen berechnet:

$$XL \text{ (mMol/l)} = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \cdot L_o/P_o$$

L_o und P_o = Lactat bzw. Pyruvat zu Beginn der Untersuchung

L_n und P_n = Lactat bzw. Pyruvat nach der Zeit n.

L_o/P_o = normaler Lactat/Pyruvat-Quotient; er liegt zwischen 6 und 10.

Dasselbe gilt für die Bildung von XL durch ein Organ oder Körperteil:

$$XL_{v-a} = (L_v - L_o) - (P_n - P_o) \cdot L_o/P_o$$

v = venös ; a = arteriell

Wie aus den Formeln zu entnehmen ist, steigt der Excess Lactat-Gehalt parallel zum Verhältnis L/P an (264).

Um ein mMol Lactat zu Pyruvat zu oxydieren braucht man 11,2 ml $O_2 = 1/2$ mMol O_2 . Damit läßt sich aus dem Excess Lactat die O_2 -Schuld berechnen:

$$O_2\text{-Schuld (ml/kg)} = \frac{XL \cdot \text{Gesamtkörperwasser} [52-60 (1)] \cdot 11,2}{\text{kg Körpergewicht}}$$

Bei gleichzeitiger Messung des AVD_{O_2} wird der Anteil des anaeroben Stoffwechsels am gesamten Stoffwechsel berechnet:

$$\% \text{ AMR} = \frac{11,2 \cdot XL \cdot 100}{(O_{2a} - O_{2v}) + 11,2 \cdot XL}$$

AMR = anaerobic metabolic rate

Die Ableitungen dieser Gleichungen gehen aus den Originalarbeiten hervor (128a; 128b; 128c; 129; 130).

Der Excesslactat-Gehalt kann allerdings nur den Wasserstoffionen-

Transport eines einzigen Redoxsystemes (Lactat $\rightleftharpoons$ Pyruvat) veranschaulichen und ist daher nicht zur quantitativen Messung der Hypoxie geeignet. DPNH dagegen repräsentiert den Zustand der meisten biologischen Redoxsysteme (16; 15). Ein besseres Maß für die Hypoxie ist also die Bestimmung ~~der~~ des Redoxpotentials des DPN-DPNH-Systems. Das Redoxpotential E_h gibt ein Maß für die Aufnahme von H^+ -Ionen in diesem System. Wenn das O_2 -Angebot vermindert ist, sinkt das Redoxpotential, weil sich das Gleichgewicht zur Seite der Reduktionsprodukte verschiebt.

Eine weitere Möglichkeit, die Hypoxie quantitativ zu erfassen, stellt die Bestimmung des folgenden Quotienten (Q) dar: (38f)

$$Q = \frac{\text{Lactat}_{\text{arteriell}} - \text{Lactat}_{\text{venös}}}{O_2 \text{ arteriell} - O_2 \text{ venös}} = \frac{AVD_{\text{Milchsäure}}}{AVD_{O_2}}$$

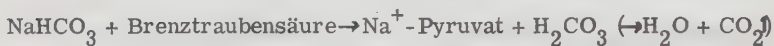
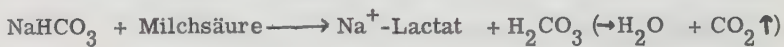
Das Verhalten der Puffersysteme im Schock

Die Puffersysteme im Blut

Folgende Puffersysteme sind im Blut vorhanden: $NaHCO_3$, Hämoglobin, Phosphat- und Eiweißpuffer. Der Phosphatpuffer ist intracellulär vermehrt anzutreffen (226; 99a).

Durch Blutverluste im traumatischen Schock wird die Menge der Puffersubstanzen vermindert; die Pufferkapazität des Blutes ist in diesen Formen des Schocks von vorneherein eingeschränkt (285).

Bei allen Schockarten findet man ein Absinken des Bicarbonatgehaltes im Blut, welches durch den Anstieg der sauren Produkte des anaeroben Stoffwechsels bedingt ist. Die Säuren setzen sich mit Natriumhydrogencarbonat unter Bildung von Natriumsalzen dieser Säuren, Wasser und CO_2 , das abgeatmet wird, um:



Die stärkeren Säuren setzen Kohlensäure frei; der pH wird sich hierbei nur wenig ändern (99a; 223). Da jedoch jedes Puffersystem nur eine ganz bestimmte Menge einer nichtflüchtigen Säure (oder auch mehrere verschiedene Säuren) abpuffern kann, nimmt im Blut bei den genannten Umsetzungen der NaHCO_3 -Gehalt ab, da H_2CO_3 nur in sehr geringer Konzentration im Blut vorliegen kann und sich weiter in CO_2 und Wasser zersetzt. Es entsteht eine metabolische Acidose.

Die Lunge

Schon zu Beginn des Schockzustandes versucht der Organismus mit Hilfe der Hyperventilation, die Acidose zu kompensieren. Das Atem-

minutenvolumen wird durch Erhöhung der Atemfrequenz gesteigert, das Atemzugvolumen nimmt nur gering zu. Der arterielle $p\text{CO}_2$ fällt ab (17; 38e; 285; 170). Über die Aetiologie der Hyperventilation ist man geteilter Meinung. (Verletzungen des Thorax oder pathologische Lungenveränderungen werden hier nicht berücksichtigt; Voraussetzung für die folgenden Untersuchungsergebnisse ist eine gesunde Lunge).

Bevor eine metabolische Acidose eintritt, sollen nervöse Faktoren zur Atmungssteigerung führen:

- a) Der Blutdruckabfall kann mittels der Pressorezeptoren oder des Vasomotorenzentrums die Respirationsneuronen stimulieren (70; 225b; 86; 99c).
- b) Emotionelle Effekte wie Unruhe und Angst können die Atmung entweder direkt oder indirekt durch Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin steigern (36; 99c).

Ein Hinweis für das Überwiegen der humoralen Einflüsse auf das Atemzentrum ist, daß sich im Schock die Blutwerte (art. pH, CO_2 , O_2 , NaHCO_3) sehr schnell ändern. Nach neueren Untersuchungen an Menschen und Tieren ist die Atmung hauptsächlich von der Zusammensetzung des Hirnliquors abhängig. Voraussetzung ist, daß das CO_2 aber nicht die H^+ -Ionen die Blut-Liquorschranke passieren können. Die Wasserstoffionenveränderungen des Blutes werden von den Chemorezeptoren (Glomus aorticum, Glomus caroticum) registriert und an das Atemzentrum nervös weitergeleitet. Steigt die Wasserstoffionenkonzentration im Liquor an, so wird die Ventilation verstärkt. Der Angriffspunkt

der H^+ -Ionen im Liquor sind Rezeptoren an der venterolateralen Oberfläche der Medulla oblongata. Wird der Liquor-pH nach der alkalischen Seite verschoben, dann wird die Atmung gehemmt.

In akuter metabolischer Acidose stimuliert die steigende arterielle H^+ -Ionenkonzentration die Chemorezeptoren der Blutbahn. Die Atmung wird gesteigert, der arterielle pCO_2 und damit auch der Liquor- pCO_2 fallen ab. Durch die Abgabe des CO_2 an das Blut steigt der Liquor-pH an. Der Liquor ist also nach der alkalischen Seite verschoben und wirkt hemmend auf die medullären H^+ -Rezeptoren. Der Anstieg der Ventilation resultiert aus einer gesteigerten Aktivität der peripheren Rezeptoren (Chemorezeptoren), die in ihrer Auswirkung stärker ist als die Wirkung einer herabgesetzten Aktivität der medullären Rezeptoren. Nach 24 Stunden hat der Liquor-pH wieder seinen Ausgangswert erreicht. Auch bei chronischer metabolischer Acidose ist der Liquor-pH nicht mehr verändert. Ein aktiver Transportmechanismus durch die Blut-Liquor-Schranke hat die Bicarbonatkonzentration reduziert, und der Liquor-pH wird wieder normal. In diesem Augenblick wird die Atmung noch mehr angeregt als sie bisher durch die akute metabolische Acidose bereits stimuliert wurde, denn die Aktivität der peripheren Chemorezeptoren wird nicht mehr von den medullären gehemmt.

In der chronischen metabolischen Acidose (darunter versteht man eine metabolische Acidose, die länger als 24 Stunden besteht) wird die Ventilation nur durch den H^+ -Einfluß auf die peripheren Rezeptoren gesteuert. Wenn der arterielle pH extrem niedrig liegt, ist es möglich,

daß er den Liquor-pH direkt verändert und die Ventilation stimuliert.

Eine akute Korrektur einer chronischen metabolischen Acidose setzt die stimulierende Wirkung der peripheren Chemoreceptoren auf die Atmung herab.

Der arterielle und Liquor $p\text{CO}_2$ steigt an, der Liquor-pH fällt ab. Trotz dieser Korrektur normalisiert sich die Atmung noch nicht; wegen einer erhöhten Aktivität der medullären Chemoreceptoren durch den nach der sauren Seite verschobenen Liquor-pH bleibt die Atemfrequenz noch erhöht. Erst nach Normalisierung des Liquor-pH wird auch die Atmung normalisiert. Diese neue Theorie der Atmungsregulation gibt eine Erklärung für die Wirkung und Bedeutung des Säure-Basen-Haushaltes auf die Ventilation der Lunge (154; 189; 190; 2; 191).

Dazu folgende Versuchsergebnisse an Patienten:

(Tabelle 1)

Verteilung der Ionen in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) und im Blutplasma des Menschen (191).

<u>Normal:</u>	Na^+	K^+	H^+	HCO_3^-	Cl^-
arterielles Plasma (mÄq./kg H_2O)	150,9	4,8	38,8	26,6	112,0
CSF (mÄq./kg H_2O)	148,0	2,96	47,3	23,9	123,3
CSF/arterielles Plasma	0,98	0,62	1,22	0,9	1,1
<u>Metabolische Acidose</u>					
arterielles Plasma (mÄq./kg H_2O)	150,0	-	42,4	16,3	111,4
CSF (mÄq./kg H_2O)	151,0	-	49,5	19,2	128,9
CSF/arterielles Plasma	1,01	-	1,17	1,2	1,16

Ein Absinken des arteriellen pO_2 auf 70-30 mm Hg kann noch zusätzlich zur Ventilationssteigerung führen (99c). So ist zu Beginn des Schocks meist kurzzeitig ein fast normaler oder sogar erhöhter arterieller pH-Wert und ein erniedrigter pCO_2 -Wert gefunden worden. Die Hyperventilation hat zu einer respiratorischen Alkalose geführt (234a; 42; 162). Bei tödlichem Ausgang des Schocks stellte man im terminalen Stadium stets eine Erhöhung des art. pCO_2 fest. Parallel hierzu geht ein Abfall der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens; es entwickelt sich also eine respiratorische Acidose durch Hypoventilation (170; 162; 266; 276; 201; 17).

Jede zusätzliche pathologische Veränderung wie Lungenödem, Emphysem, Stauungslunge oder mechanische Verlegung des Respirationstraktes wird die Atmung und damit die metabolische Acidose und den Sauerstoffmangel verschlechtern (285).

In zwei Untersuchungen fand man folgende Veränderungen der Lunge: Aggregate, Atelektasen und hyperämische Gefäße (218; 3), Lindner hatte dagegen an verstorbenen Schockpatienten diese Phänomene nicht sicher feststellen können (164).

Die Niere im Schock

Zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes verfügt der Körper über drei Puffersysteme: Das Blut, die Lunge und die Niere. Die größte Pufferkapazität besitzt die Niere. Im Gegensatz zu rein chemischen Puffersystemen, die in vitro nahezu momentan reagieren, wird das Puffersystem der Niere erst nach einigen Stunden oder gar einem Tag wirksam. Die Blut-Puffersysteme besitzen eine geringe

Kapazität, sie reagieren jedoch schon nach wenigen Sekunden. Die Lunge kann erst nach 3 Minuten als Puffer arbeiten.

Zwei Begriffe sind nun auseinander zu halten:

Man spricht von der "Niere im Schock", wenn sie funktionell und morphologisch unverändert ist, jedoch wegen hämodynamischer Veränderungen nicht normal arbeiten kann. Die "Schockniere" entwickelt sich aus dieser noch nicht pathologischen Vorstufe durch eine den Schock überdauernde renale Vasokonstriktion. Dieses akute Nierenversagen führt zur Anurie, die letal enden kann oder über eine polyurische Phase zur normalen Nierenfunktion gelangen kann (38g; 145; 37). (Bei den weiteren Untersuchungen sind toxische, obstruktive und entzündliche Ursachen ausgeschlossen).

Viele Theorien sind über die Pathophysiologie der Schockniere aufgestellt worden, trotzdem fand man für die meisten Probleme keine zufriedenstellende Erklärung. Deswegen folgt nur eine kurze Darstellung der Probleme, die sich auf die metabolische Acidose beziehen:

Noch im Jahre 1962 führte ein akutes Nierenversagen im Schock trotz neuester und damals bester Therapie in 50 % der Fälle ad exitum (135). Unabhängig von der Schockaetiologie wird mit Abnahme des HZV und des venösen Rückstromes (Zentralisation) die Nierendurchblutung reduziert. Die Vasokonstriktion ist in einem stärkeren Maße an der Niere zu finden, als es den hämodynamischen Verhältnissen entspricht und scheint besonders intensiv beim Menschen aufzutreten.

Man nimmt folgende Ursachen für die verminderte Nierendurchblutung, die niemals vollständig unterbrochen wird, an:

- 1.) Die Vasokonstriktion durchbricht die Autoregulation der Niere, die sonst innerhalb eines Blutdruckbereichs von 80-180 mm Hg wirksam ist, denn auch nach Beseitigung des Schockzustandes bei normalen Blutdruckwerten bleibt die Nierendurchblutung trotzdem eingeschränkt. Da die Vasokonstriktion an einer denervierten Niere geringer ist, wird sie wahrscheinlich durch nervale Einflüsse wie z.B. durch Erhöhung des Sympathikustonus hervorgerufen. Die vollständige Unterbrechung der Nierendurchblutung nach einer Arterieninfusion kann hierfür als Beweis angesehen werden (38g; 265; 33; 233; 117).
- 2.) In einer Arbeit wird auf eine Parallele zwischen arteriellem pH-Wert und Nierendurchblutung hingewiesen: Fällt der pH-Wert ab, so kommt es zu verminderter renaler Durchblutung und Clearance. An der isolierten Niere soll die Clearance pH-abhängig sein, höchster pH geht mit der höchsten Urinausscheidung parallel (89).

Zimmermann unterstützt diese Theorie mit Untersuchungen an Katzen im Verbrennungsschock und künstlicher Acidose (Infusion von $n/5$ HCl). Es wurde während des ganzen Versuches darauf geachtet, daß der Blutdruck ($P_{art.}$) nicht unter 80 mm Hg absank - also nicht unter den Filtrationsdruck der Niere. Trotzdem kommt es parallel zum Absinken des arteriellen pH-Wertes zur Verminderung der Nierendurchblutung und Sistieren der Diurese unterhalb pH 7,25. Die renale Durchblutung sinkt bei pH 7,3 um die Hälfte, bei pH 7,2 um $2/3$ des Ausgangswertes ab. Trotz künstlicher Anhe-

bung des Blutdruckwertes kommt es zu keiner Besserung der Nierenminderdurchblutung. Die Frage, auf welche Weise der pH-Wert die Niere beeinflusst, ist nach wie vor ungeklärt. Zimmermann nimmt an, "daß der niedrige pH-Wert durch Freisetzen von Adrenalin und Noradrenalin zuerst auf die Nieren und dann erst auf den gesamten Kreislauf wirkt" (284).

Gegen eine Überbewertung dieser Ergebnisse spricht, daß eine Patientin im Coma diabeticum bei einem Blut-pH-Wert von 6,86 kein Nierenversagen zeigte (285).

- 3.) Thureau gibt eine neue Erklärung für die den Schock überdauernde Vasokonstriktion der Nierengefäße (268a). Vorausgesetzt wird, daß eine geschädigte Tubulusfunktion der Schockniere vorliegt. Eine zelluläre Schädigung der Nierentubuli bedeutet eine verminderte Na^+ -Reabsorption in der Henleschen Schleife. Der Tubulusharn, der normalerweise an dieser Stelle hypoton ist, wird zunehmend isoton. Der isotone Harn berührt im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife die Macula-densa-Zellen der Tubuluswand, die mit den epitheloiden reninhaltigen Zellen der anliegenden afferenten Arteriolen Kontakt haben. Thureau nimmt an, daß durch die Veränderung der Harnzusammensetzung lokal Angiotensin gebildet wird, das die Konstriktion der afferenten Arteriolen auslöst. Thureau bewies dieses durch Versuche an normalen und ischämischen Rattennieren. Schon nach einer halbstündigen renalen Ischämie stieg die Na^+ -Konzentration im Tubulus an. Die ausgelöste Minderdurchblutung der Niere ist in diesem Fall ein Schutz gegen einen Natrium-Verlust, der durch eine gestörte Na^+ -Reabsorption in den Tubuli bedingt ist. Die

therapeutische Konsequenz einer Schockniere ist in diesem Fall nicht die Durchblutung, sondern die Funktion der geschädigten Tubuluszellen wiederherzustellen.

Obwohl die renale Durchblutung stark eingeschränkt ist, konnte man keine Hypoxie der Niere nachweisen. Die O_2 -Sättigung in der Nierenvene mit 50-85 % ist nahezu normal. Die AVD_{O_2} der Niere ist fast unverändert. Die Nierenrinde könnte sich trotzdem durch einen Shunt im hypoxischen Zustand befinden. In einem Hundeversuch wurde jedoch die Theorie der Shuntbildung in Frage gestellt: In den Nierenrindenkapillaren wurde eine O_2 -Sättigung von 83-86 % gefunden. Erst wenn die O_2 -Sättigung weniger als 40-50 % in der Rinde beträgt, verändert sich beim Menschen die Nierenfunktion, und die Urinmenge wird reduziert. Es findet also keine erhöhte O_2 -Extraktion statt. Dies wird so erklärt, daß das Glomerulumfiltrat und entsprechend die tubuläre Na^+ -Reabsorption, die Hauptaufgabe der Niere, abnehmen. Daher ist die geringe O_2 -Aufnahme nicht auf einen Sauerstoffmangel, sondern auf einen geringeren Energieverbrauch der Nierenzellen zurückzuführen (38g;196;150;33).

Die Folge der Vasokonstriktion ist eine verminderte renale Durchblutung und damit ein reduziertes Glomerulumfiltrat (GFR). Außerdem wird das GFR ebenfalls durch einen Blutdruck, der niedriger als 80 mm Hg ist, vermindert. Wenn die Nierendurchblutung bis auf 30 % der Norm absinkt, so werden nur 1-2 % der Norm des GFR filtriert (150). Ein vermindertes GFR führt zur Oligurie und mit der Anurie zur akuten Niereninsuffizienz (38g; 150; 37; 145; 75).

Folgende Tabelle 2) zeigt die Urin- und Blutwerte von Patienten, die zwar im Schock oligurisch waren, aber keine "Schockniere" oder besser akutes Nierenversagen entwickelten (120).

(Tabelle 2a)

Patienten (6)	Ausscheidung (ml/ min.)	Osmolalität (mOsmol/kg)	Na ⁺ (mÄq/l)	K ⁺ (mÄq/l)	pH
Operationen (6)					
a) präoperativ	1, 61	420	116	65	6, 4
b) Oligurie	0, 36	663	48, 7	80	5, 5
Schock (4)	0, 21	348	14, 1	62	5, 15
Blutungen (2)	0, 21	359	13, 5	54	5, 4
Septischer Schock (2)	0, 21	337	14, 7	66	5, 10

Osmolalität, Elektrolyte und pH im Urin (120)

(Tabelle 2b)

Patienten (6)	Osmolalität (mOsmol/kg)	Na ⁺ (mÄq/l)	K ⁺ (mÄq/l)	pH
Operationen (6)				
a) präoperativ	292	145	6, 3	7, 38
b) Oligurie	292	139	6, 5	7, 35
Schock (4)	287	134	7, 0	7, 30
Blutungen (2)	278	133	7, 0	7, 35
Septischer Schock (2)	297	136	7, 0	7, 24

Osmolalität, Elektrolyte und pH im Plasma (120)

Der Harn im Stadium der Oligurie ist hypoton, und Na⁺ wird vermindert ausgeschieden (Hyposthenurie). Durch vermehrte Ausscheidung von H⁺-Ionen und sauren Metaboliten sinkt der pH-Wert. Die Metabolite entstehen durch die metabolische Acidose. Wenn der Blut-Lactatspiegel einen Wert von 60 mg% erreicht, wird auch Lactat von der Niere ausgeschieden (207).

Das spezifische Gewicht des Harns liegt zwischen 1,008-1,012 g/ml. Die Harnosmolalität sinkt auf plasmaisotonische oder hypotone Werte ab (75; 120; 33; 91; 150). Oligurie konnte mit der verzögerten Phenolrotausscheidung der Tubuli in der Rattenniere bewiesen werden (220).

Die herabgesetzte Osmolalität bedeutet, daß die Niere ihre Fähigkeit, den Harn zu konzentrieren, verloren hat (120).

Dieses wird durch die Auswaschung des Nierenmarkes, welches normalerweise eine Hyperosmolarität besitzt, verständlich. Die Hyperosmolarität des Nierenmarks wird durch die Na^+ -Reabsorption aus dem GFR in der Henleschen Schleife erreicht. Im Schock ist das GFR vermindert und damit auch das Na^+ -Angebot an die Tubuli. Der Harnfluß ist in den Tubuli stärker eingeschränkt als die kapillare Blutströmung. Da nun in den Tubuli zu wenig Na^+ vorhanden ist, und dieses völlig reabsorbiert wird, kommt es zum "wash out" der Medulla renalis, und die Na^+ -Ausscheidung im Harn wird geringer; daher kann der Harn nicht konzentriert werden (149).

Als weiterer Beweis für den Auswascheffekt gilt, daß die Na^+ - und K^+ -Ionenkonzentration im Nierenvenenblut größer als im arteriellen Nierenblut ist (240).

In der Anurie steigt der Rest-Stickstoffgehalt bis auf Werte von 600 mg% an (150). Es entwickelt sich eine Azotaemie mit einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen (Rest-Stickstoff, K^+ , Mg^{++} , H^+ , SO_4^{--} , PO_4^{---}). Es besteht die hochgradige Gefahr einer Hyperkaliaemie und Überwässerung durch Infusionen (75; 145). Das Oligurie- und Anuriesta-

dium ist für den Säure-Basen-Haushalt wichtig, weil die metabolische Acidose durch Sistieren der Nierenarbeit verstärkt wird und die H^+ -Ionen und Säuren nicht ausgeschieden werden.

Dieses Stadium der Oligurie und Anurie endet entweder mit dem Tod durch Uraemie, oder es schließt sich nach einer Woche eine polyurische Phase an, die zur Normalisierung der Nierenfunktion führt (150). Die großen Harnmengen in der Polyurie sind noch hypoton oder isoton, weil sich das osmotische Gefälle im Nierenmark nur langsam wiederherstellt. Je schneller das GFR normalisiert wird, um so schneller wird der osmotische Gradient verbessert. Dagegen tritt eine Besserung der Azotaemie nicht sofort ein, und es wurde festgestellt, daß das GFR erst nach 3 Wochen auf 30 % der Norm ansteigt. Die Ursache der Polyurie scheint eine ADIURETIN-Refraktärität des distalen Nephrons zu sein; vielleicht wird auch das Wasser nicht resorbiert, weil die Epithelzellen der Tubuli geschädigt sind. In diesem Stadium besteht die Gefahr der Dehydratation und des Elektrolytverlustes (150; 75; 120; 241).

So, wie die Ursache der Vasokonstriktion nicht geklärt ist, konnte auch eine Hypoxie der Niere nicht bewiesen werden. Trotzdem kommt es in den Nieren von Ratten (220) und Patienten (265), die im Schock gestorben sind, zu tubulären Veränderungen. Die pathologisch-anatomischen Befunde, die man durch Histologie feststellte, sind vielfältig und bislang nicht zu einem systematischen oder charakteristischen Bild zuzuordnen.

In der Nierenrinde sieht man herdförmige Gefäßspasmen der Arterien und präglomerulären Arteriolen, die eine Oligurie und Anurie auf

Grund einer verminderten Filtration erklären können. Die Gefäßmuskulatur war stellenweise pathologisch im Sinne einer hydropischen und vakuoligen Degeneration verändert; daneben findet man Zytolyse und einige Koagulationsnekrosen. Die Veränderungen sind für eine ischämische Hypoxydase typisch, und gehen mit Permeabilitätsschädigungen einher. Im Lumen der Arterien sind stellenweise Erythrozytenaggregate. Diese Gefäßveränderungen sollen an der den Schock überdauernden Vasokonstriktion schuld sein.

Neben normalen Glomerula sind auch veränderte zu sehen:

Schwellungen der Endothelien mit Plasmaaustritt, Erydiapedese in die Tubuli und interkapillären Spalten des Glomerulums sind Zeichen einer geringgradigen Permeabilitätsstörung. Neben leeren Kapillaren kommen andere vor, die prall mit Erythrozyten oder Erythrozytenaggregaten gefüllt sind. Die Veränderungen der Glomerula spielen keine große Rolle, sie sind lediglich als Beweis einer verminderten Nierendurchströmung anzusehen.

Eine größere Bedeutung haben wahrscheinlich die Veränderungen der Tubuli, die aber auch nur stellenweise neben den normalen anzutreffen sind. Die Lumina der Tubuli sind dilatiert, und ihr kubisches Epithel ist unter Verlust des Bürstensaums abgeflacht. Anfangs zeigen sich hydropische und vakuolige Veränderungen an den Epithelzellen, die mit Zytolyse, Mitochondrien-, Ribosomen- und Kernabstoßung einhergehen können. In Tierversuchen mit tödlichem Ausgang fand man außerdem enge Lichtungen der Hauptstücke; das Cytoplasma der Epithelien war stark acidophil. Desquamierete Epithelverbände lagen in den Lichtungen

der Nephronen (212). Diese mikroskopischen Erscheinungen an den Tubuli wurden als Substrat einer hypoxisch bedingten "tubulären Insuffizienz" gedeutet (Wollheim 1959); außerdem existieren noch folgende Bezeichnungen für diesen Zustand wie "nephron nephrosis" (Lucké 1946) und "Tubulorhexis" (Oliver 1951) (265).

Theorien über die Tubulusdilatation, die nicht von der Voraussetzung eines veränderten Säure-Basen-Haushaltes ausgehen, findet man in folgenden Literaturzitate (273; 265).

Die tubulären Schädigungen haben eine Reparationszeit von vier Wochen. Sie sind wahrscheinlich keine Erklärung für das Nierenversagen, sondern sie sollen für die Polyurie mit der verminderten Resorption der Elektrolyte verantwortlich sein (265).

Entsprechend den mikroskopischen Befunden sieht man makroskopisch eine blasse Nierenrinde und ein blutreiches Nierenmark (265; 122).

Danach wurde in einer Arbeit angenommen, daß der Strömungswiderstand in den Markkapillaren erhöht ist und durch die Erythrocytenfülle ein erhöhter hydrostatischer Druck entsteht, der die H_2O -Reabsorption vermindert (220).

Andere Untersuchungen sprechen gegen die Überbewertung der Nierenbefunde: 9 Patienten von 38 befanden sich nach einer Operation im Schock, 4 von diesen 9 Patienten hatten nach mehr als 12 Stunden tubuläre Nekrosen. Andererseits fand Horowitz (122) bei drei Patienten, die mehr als 48 Stunden im Schock waren, keine tubulären Veränderungen. Man sah Patienten mit niedrigerem Blutharnstoffspiegel und tubulären Nekrosen und andere mit einem Harnstoffgehalt $>100 \text{ mg}\%$ mit normalen Nieren. Wahrscheinlich treten Nierenveränderungen im Schock nicht so häufig auf und gehen auch dem Harnstoffspiegel nicht parallel

(122). In einer anderen Untersuchung an Patienten fand man nach ihrem Tod durch akutes Nierenversagen auch nur disseminierte Tubulusschwellungen ohne Nekrosen (133).

AUSWIRKUNG DER METABOLISCHEN ACIDOSE AUF DEN ELEKTROLYT- HAUSHALT UND DIE EINZELNEN ORGANE

Elektrolyte und metabolische Acidose

Außer nach akuten Elektrolytverlusten wie bei Verbrennungen, Erbrechen, Diarrhoen und Oedemen kommt es auch nach Verlust von größeren Blutmengen zu Störungen des Elektrolythaushaltes.

Im hämorrhagischen Schock sind im Blutplasma regelmäßig ein Anstieg der Kalium-, Phosphat-, Sulfat- und ein Abfall von Natriumionen registriert worden (Versuchsergebnisse wurden an Ratten, Kaninchen und Hunden gewonnen) (32; 94; 250; 31; 270; 52).

Patienten zeigen nach starken Blutverlusten nur geringe Anzeichen einer Hyponatriaemie oder einer Hyperkaliaemie, weil meistens die Schocktherapie rechtzeitig eingeleitet wird (163; 147; 267; 249).

Nach zu spät einsetzender Behandlung, mit dem Beginn eines akuten Nierenversagens und kurz vor dem Tod sind nach schweren Schockzuständen auch niedrige Natrium- und hohe Kaliumwerte im Serum beobachtet worden (119; 254; 124; 163; 75; 147; 207; 267; 249; 80; 46), Die gestörte Nierenfunktion läßt die anorganischen Phosphat- und Sulfationen im Blut über die Norm ansteigen. Außerdem wird angenommen, daß als Folge des hypoxischen Organstoffwechsels der vermehrte Abbau der Nucleotide und die verminderte Synthese von ATP (aus anorganischen Phosphat und ADP) auch zum Anstieg des anorganischen Phosphatblutspiegels beitragen (188; 124; 239; 283; 46; 282).

Im gesunden Körper ist die Verteilung der wichtigsten Elektrolyte aus Tabelle 3 zu entnehmen (238):

(Tabelle 3)

Elektrolyte im ECF (Extracelluläre Flüssigkeit) und im ICF (intra-celluläre Flüssigkeit) in mÄquivalenten/l (238)

	ECF Mittelwerte	ECF Normalbereich	ICF
Na^+	142	135-147	14
K^+	5	4,1 - 5,7	157
Ca^{++}	5	4,5 - 6,0	-
Mg^{++}	3	1,5 - 3,0	40
HCO_3^-	27	25-31	10
Cl^-	103	98 - 106	10
HPO_4^{--}	2	1 - 3	110
SO_4^{--}	1	0,3 - 1,5	15

Wie die Tabelle 3 zeigt, ist die Konzentration an K^+ -Ionen im intra-cellulären Raum größer als die im extracellulären. Beim Na^+ liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt. Die Differenz der Ionenkonzentration in und außerhalb der Zelle wird durch aktiven Ionentransport aufrecht erhalten. Diese energiereichen Prozesse der " Na^+ -Pumpe" (Transport von Na^+ aus der Zelle) und der " K^+ -Pumpe" (Transport von K^+ in die Zelle) erhalten das normale Zellmembranpotential aufrecht. Hauptsächlich ist die intra- und extracelluläre Kaliumkonzentra-

tionsdifferenz dafür verantwortlich. Dies wird durch die Nernst-sche Gleichung formuliert:

$$PD \quad (\text{ in mV }) \quad = \text{ konst. } \log. \frac{[K^+_i]}{[K^+_e]}$$

PD = Potentialdifferenz

K^+_i = intracelluläre Kaliumkonzentration

K^+_e = extracelluläre " "

Für Säugetiere liegt die Potentialdifferenz zwischen 60-90 mVolt.

Wenn der Kaliumgehalt extracellulär ansteigt, sinkt nach der Gleichung die Potentialdifferenz ab und die Zellmembran wird entsprechend depolarisiert (249; 207; 52).

Für die pathologische Verteilung der Ionen (besonders K^+ und Na^+) im Schock hat man verschiedene Erklärungen gefunden:

- 1.) Die Zellhypoxie legt die energieverbrauchenden Prozesse der Na^+ - und K^+ -Pumpe lahm. Die energiereichen Phosphate sind erschöpft, und die Glykolyse reicht zur Energiegewinnung nicht mehr aus. Die Zellmembran wird depolarisiert, und entsprechend dem Konzentrationsgefälle strömt Na^+ (begleitet von H_2O) in die Zelle ein, und K^+ tritt ins Blut aus (282; 249; 283; 143; 79; 128).
- 2.) Die Acidose soll die Zellpermeabilität der nicht durch Trauma geschädigten Zellen erhöhen. H^+ und Na^+ werden gegen K^+ ausgetauscht (2 Na^+ und 1 H^+ gegen 3 K^+). Die intracelluläre Acidose wird so verstärkt (282; 235; 267; 207; 75; 123; 188; 52).

Wie folgendes Schema 3 zeigt, stellen diese Ionenaustauschvorgänge 57 % der Pufferung des Blut-pH-Wertes dar:

(Schema 3)

36 %	$\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+$	} 57 % intracelluläre Pufferung
15 %	$\text{K}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+$	
6 %	H^+, Cl^-	
42 %	$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$	} 43 % extracelluläre Pufferung
1 %	$\text{Protein}^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{HPr}$ $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$	

Überblick über den Anteil der einzelnen Mechanismen an der Pufferung bei nephrektomierten Hunden (207).

(Auslösung der metabolischen Acidose durch HCl - Infusion).

3.) Infolge der Zellzerstörung im traumatisierten Gewebe kommt es zum Einstromen von Na^+ in die zerstörten Zellen und Austritt von K^+ in die Blutbahn (83; 52; 163; 267; 147; 123).

4.) Der erhöhte katabole Stoffwechsel - wie starke Glykogenolyse - fördert den Austritt von K^+ aus der Zelle (80; 52; 75). So hat man während der Phase der vermehrten Leberglykogenolyse im Schock einen höheren K^+ -Blutspiegel (8-12 mÄquivalente/l) in der Lebervene von Kaninchen und Hunden gefunden (52; 250).

Trotz einer Hyponatraemie spricht man von einer Natriumretention, die zum erhöhten intracellulären Natriumgehalt führt:

- a) Natrium wird in den Nierentubuli wahrscheinlich durch Aldosteronwirkung reabsorbiert.
- b) Verlust von Natrium aus dem Blutplasma durch Abwanderung ins traumatische Gewebe.
- c) Austausch von extracellulärem Na^+ gegen intracelluläres K^+ .

Der intracelluläre osmotische Druck steigt durch die Natriuman-sammlung an und Wasser strömt in die Zelle nach. Die Blutosmo-larität wird durch den Na^+ -Verlust zudem noch erniedrigt (267; 123; 147; 31; 235).

Für den menschlichen Organismus ist eine Hyperkaliaemie ($\text{K}^+ > 5 \text{ mÄq}$), ob durch Hypoxie, Acidose oder hormonelle Faktoren bedingt, lebensbedrohlich, so daß hier eine aktive Therapie einsetzen muß (163; 80; 75; 207; 249).

Der Einfluß der Acidose auf Enzyme, Gefäße und Nebennieren im Schock

Die wenigen Untersuchungsergebnisse über diese wichtigen Gebiete sollen hier in einem kurzen Überblick zusammengefaßt werden.

Störung der Enzymtätigkeit

Der Stoffwechsel der Enzyme im Organismus ist an ein konstantes pH-Milieu gebunden. Jede pH-Veränderung wird daher das Gleichgewicht der durch Enzyme gesteuerten Stoffwechselvorgänge stören. (282; 79; 155).

Durch den Sauerstoffmangel werden die wichtigen Redoxsysteme wie

z.B. DPN-DPNH₂ reduziert und können damit nicht mehr zur Energiegewinnung beitragen. Die wichtigen Enzyme der oxydativen Phosphorylierung, der Atmungskette und des Zitronensäurezyklus sind an eine intakte Mitochondrienstruktur gebunden. Nach hypoxischen Veränderungen wie Schwellung und vakuolige Degeneration der Mitochondrien treten die Enzyme in den extramitochondrialen Raum und in das Cytoplasma über und sind auch im Serum wieder zu finden; so z.B. das Glucose-1-phosphat spaltende Enzym, SGOT, SGPT und LDH. Der Anstieg von SGOT, SGPT und LDH im Serum tritt auch in Schockformen ohne Herz- und Lebererkrankungen auf. Man vermutet, daß die Enzyme zum Teil durch die hypoxisch bedingte zentrale Nekrose des Leberparenchyms im Blut erscheinen. Diese Faktoren zeigen, daß der Stoffwechsel des Organismus durch Hypoxie und Acidose beeinträchtigt ist (282; 141; 251; 35; 140; 133; 239; 140).

Lokale Hypoxie und Gefäßdilatation

Der Einfluß der Acidose auf das Gefäßsystem ist umstritten. Im terminalen Stadium läßt die Vasokonstriktion nach, und eine Vasodilatation tritt ein (225). Die Vasokonstriktion bedingt eine lokale Hypoxie. Der O₂-Mangel, der erniedrigte pH und der CO₂-Anstieg soll auf die Gefäße dialtierend wirken (54; 219; 9; 192; 45).

Eine andere Theorie beinhaltet, daß die Acidose zum Austritt von K⁺ und Na⁺ aus den glatten Gefäßmuskeln führt und somit die für die Kontraktion notwendigen energiegebundenen Polarisationsprozesse stört (282; 35; 102). In einem Symposium über die glatte Gefäßmuskulatur

wird die Theorie über den vasodilatierenden Effekt von CO_2 , H^+ und O_2 -Mangel jedoch als veraltet hingestellt (114; 234).

Stimulierung der Nebennieren

Großhirnimpulse und die Hypotension im Schock stimulieren die Nebennieren zur Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin (282; 176; 271). Die Katecholamine bewirken eine Vasokonstriktion und steigern den anaeroben Stoffwechsel (268; 176; 23; 87). Sie begünstigen die Glykogenolyse besonders in der Leber und tragen somit zur Hyperglykaemie bei. Der Blutzuckeranstieg wird durch Ausschüttung von Glucocorticoiden begünstigt, da letztere die Glucogonese (Eiweiß → Zucker) steigern (24; 195; 250; 23; 163).

Parallel zur metabolischen Acidose und dem Blutmilchsäureanstieg geht eine 20-30-fache Erhöhung des Blutspiegels an Katecholaminen. Gleichzeitig ist das kardiovaskuläre System nicht mehr auf endogene und exogene Katecholamine ansprechbar. Mit Beseitigung der Acidose fällt der Katecholaminspiegel ab, und die Wirkung von Adrenalingaben tritt wieder ein. Aus diesen Tatsachen schließt man, daß die Acidose und besonders die Milchsäure die Katecholaminausschüttung der Nebennieren steigern.

Der K^+ -Verlust der Gefäßmuskulatur, bedingt durch die metabolische Acidose, soll eine Ursache für die Refraktärität der Gefäße auf Injektionen von vasopressorischen Substanzen sein. Die elektromechanischen Vorgänge sollen durch den K^+ -Verlust gestört sein (176; 67; 213; 268; 183; 87; 174; 282).

Gehirn und Schock

Durchblutung:

Leider ist nur wenig über die Veränderungen des Zentralnervensystems in den verschiedenen Schockstadien berichtet worden. Die im Schock eintretende Zentralisation (72) hält die Gehirndurchblutung auf Kosten der Haut-, Muskel- und Abdominaldurchblutung aufrecht. Dieses Ergebnis wurde zum Teil im folgenden Hundeexperiment bewiesen (258): Beim Vergleich der Stromstärken in den Aa. vertebrales und den Aa femorales im Entblutungsschock findet man, daß die Durchströmung der Aa. femorales rapide abnimmt, während die der Aa. vertebrales über eine längere Zeit auf einem hohen Niveau erhalten bleibt. Das Gefäßsystem des Gehirns unterliegt nicht der sympathischen Vasokonstriktion. Die Durchblutung wird durch die Autoregulation bestimmt, die vom arteriellen Mitteldruck und von den Blutgaswerten abhängig ist.

Da das Gehirn von allen Geweben am empfindlichsten gegen O_2 -Mangel ist, ist es wichtig zu wissen, ob im Schock die normale Durchblutung aufrechterhalten wird und dadurch die Sauerstoffversorgung und der Abtransport der Stoffwechselendprodukte gewährleistet ist. Sobald cerebrale Erscheinungen - Zeichen einer noch kompensierten "Anoxie" - (261) wie Erbrechen, Übelkeit, Frieren, Bewußtseinsstörungen, Pupillendilatation, Vernichtungsgefühl, Hyperventilation und Tachykardie auftreten, wurden bei Patienten (61) mit verschiedenen Schockformen eine Reduktion der Hirndurchblutung und Erhöhung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, aber keine Dilatation oder Kon-

striktion der Hirngefäße festgestellt. Allerdings soll eine Steigerung der AVD_{O_2} bei einem niedrigeren Blutdruck als 55 mm Hg nicht mehr ausreichend sein, um eine Anoxie zu vermeiden (194). Außerdem sinkt die Hirndurchblutung unter Schockbedingungen schon bei einem Blutdruck von 70 mm Hg um 60 % (38e).

An freiwilligen Versuchspersonen sind beim Entbluten folgende Werte gefunden worden (261):

Bis zu einem Blutdruckwert von 55 mm Hg spricht man von einer "hämorrhagischen Hypotension", die durch die normale Autoregulation gekennzeichnet ist: Entsprechend dem erniedrigten Blutdruck nimmt durch die Gefäßdilatation die Hirndurchblutung zu, die AVD_{O_2} steigt von 6,8 ml auf 7,8 ml, der arterielle pH fällt bis auf $pH = 7,39$. Mit der Entnahme von 1000 ml Blut (arterieller Blutdruck 48 mm Hg) wird in diesem Versuch das Schockstadium erreicht. Die Hirndurchblutung fällt auf 32 ml/100g/Min ab; durch die Hyperventilation entsteht eine respiratorische Alkalose (art. pH 7,51) und der art. p CO_2 fällt auf 25 mm Hg. Durch das Absinken des arteriellen CO_2 -Gehaltes im Blut wird eine vollständige Dilatation der Hirngefäße verhindert. Dies erklärt die Minderdurchblutung des Gehirns trotz Vasodilatation. Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Bei einer massiven Blutung (Blutverlust 30-40 %) kann die Todesursache eine plötzliche cerebrale Anoxie sein, bevor andere Schockfolgen auftreten; also ist der Schock dann eine "manifeste cerebrale Anoxie". Außerdem wurde beobachtet, daß nach einem langanhaltenden

Schock bleibende Hirnschäden wie z.B. Persönlichkeitsveränderungen vermutlich als Folge einer zu lang bestehenden Hypoxie auftreten (146).

Dagegen soll eine Aufrechterhaltung der normalen Hirndurchblutung z.B. durch Carotisinfusionen (50 ml/Min) an Hunden den Schock verhindern oder zumindest die Schocktoleranz erhöhen können (148).

Für die verminderte Durchblutung und Hypoxie des Gehirns im Schock gibt es verschiedene Erklärungen:

1.) Die Vasodilatation entspricht nicht der Blutdrucksenkung, da eine anfängliche Hyperventilation des Patienten $p\text{CO}_2$ senkt. Die Abnahme des $p\text{CO}_2$ wirkt der Vasodilatation entgegen. Später sollte allerdings eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ die Vasodilatation unterstützen (261).

In einer Untersuchung an Hunden wurde andererseits festgestellt, daß bei einer Hypotension von 50 mm Hg eine CO_2 -Zufuhr oder Hypokapnie die durch die Hypotension bedingte Dilatation nicht beeinflussen konnten (105). Diese Zusammenhänge sind an Patienten wohl noch nicht untersucht worden.

2.) Ein plötzlicher sehr starker Blutverlust kann eine so starke Minderdurchblutung verursachen, daß sofortiger Tod durch Hirnischämie eintritt (146).

3.) Bei Katzen ist eine Störung der Mikrozirkulation durch "sludge" in der Hirnrinde nachgewiesen worden (148). Dies wird auch von anderen Autoren als Ursache für eine Hirnhypoxydose angesehen (234).

- 4.) Ein Einfluß des pH-Wertes auf die Gefäßweite soll nicht existieren (184a; 105). Bei Kindern im Verbrennungsschock soll dagegen die Acidose zu einer Erhöhung der Permeabilität der Hirngefäße und damit zum Hirnoedem führen (79).

Hypoxie und Gehirnstoffwechsel:

Der Gehirnstoffwechsel beruht auf einer reinen Ausnutzung der Kohlenhydrate (227), der respiratorische Quotient ist 1. Bis zum terminalen Stadium findet man eine Zunahme der Hexokinaseaktivität und einen normalen Gehalt an energiereichen Phosphaten (gemessen im Rattengehirn (161)), d.h. die Glucose wird lange verarbeitet (187). Im terminalen Stadium (Katzenhirn) sind die energiereichen Phosphate wahrscheinlich durch cerebrale Hypoxie vermindert (Phosphokreatin, ATP, Adennucleotide). Aber diese Veränderungen gehen nicht parallel den funktionellen Änderungen des Zentralnervensystems (wie z.B. Coma) (148).

Durch die Hypoxie (Rattengehirn) kommt es zur vermehrten anaeroben Glykolyse, das Lactat steigt an und die Phosphorylierung von ADP ist behindert (224; 186); die Aktivität der Enzyme nimmt ab. Dadurch sinkt der pH ab. In der Hirnrinde von Hunden zeigte sich der schnellste Abfall des pH-Wertes: in 1 Min auf pH 7,0 (62).

Im orthostatischen Kollaps fanden sich beim Kaninchen hypoxische Nekrosen von Purkinjezellen im Kleinhirn. Nach schweren Blutverlusten sah man auch Pallidumnekrosen (41).

Dieser kurze Überblick zeigt, daß noch genauere Untersuchungen über den Einfluß der Acidose auf das Zentralnervensystem ausstehen.

Herz und Acidose

Der Stoffwechsel des Herzens ist nach verschiedenen Methoden an Tieren und am Menschen untersucht worden (Gewebschnitte, Homogenate des Herzmuskels, in situ am schlagenden Herzen). Die Energieverwertung und die Energiebildung des Myokards sind für den Schockverlauf insofern wichtig, weil sich die Frage, ob das Herzversagen Ursache oder Folge des refraktären Schocks ist, ergibt.

Der normale Stoffwechsel

Das normale Herz verwertet Nichtkohlenhydrate wie die freien und veresterten Fettsäuren und Kohlenhydrate, Milchsäure, Glucose und Brenztrauensäure (Pyruvat) (278; 16; 13; 93). Auffallend ist, daß das Herz in den verschiedenen Schockarten nicht mehr Pyruvat und Milchsäure aufnimmt, sondern diese an das venöse Herzblut abgibt. Damit sinkt der pH im Koronarsinus ab (167; 139). Diese Tatsache ist aber nicht nur allein für den Schock, sondern auch für andere ischämische Zustände des Myokards (Vorhof- und Kammerflimmern, Tachykardie) und partielle oder vollständige Unterbrechung der Koronardurchblutung kennzeichnend (222).

(Tabelle 4)

Relativer Anteil der Kohlenhydrate und Nichtkohlenhydrate am gesamten Sauerstoffverbrauch des Myokards (16)

% Kohlenhydrate		% Nichtkohlenhydrate	
Glucose	17,90	Fettsäuren	67,0
Pyruvat	0,54	Aminosäuren	5,6
Lactat	<u>16,46</u>	Ketone	<u>4,3</u>
Total	34,90		76,9

Aus der Tabelle(4)ist zu entnehmen, daß 67 % des O_2 -Verbrauchs auf die Fettsäuren entfallen, für Glucose nur 17 % und für Milchsäure nur 16,5 % des aufgenommenen Sauerstoffs verbraucht wird (13; 278). Alle Fettsäuren werden durch die β -Oxydation in die aktivierte Essigsäure überführt und dann im Zitronensäurezyklus verbrannt. Die Milchsäure wird durch die Milchsäuredehydrogenase, die im Herzen eine besonders hohe Umsatzzahl hat, zur Brenztraubensäure oxydiert und geht damit auch in den Zitronensäurezyklus ein (211c). Die Wasserstoffionen, die beim Abbau der Fettsäuren und Kohlenhydrate entstehen, werden der Atmungskette in Form von DPNH (oder TPNH) zugeführt und zu Wasser verbrannt.

Die dabei freiwerdende Energie wird zum Aufbau der energiereichen Phosphate verbraucht. Diesen Vorgang nennt man oxydative Phosphorylierung oder Atmungskettenphosphorylierung, weil der Elektronentransport in der Atmungskette mit der Phosphorylierung gekoppelt ist.

Dieses ist die aerobe Phase der Energiegewinnung. Durch die oxydative Phosphorylierung werden 90 % der Energie für den Herzmuskel gewonnen. Die restlichen 10 % werden durch die Glykolyse gestellt, d.h. durch den anaeroben Abbau der Glucose bis zum Pyruvat oder bis zur Milchsäure, die um verwertet werden zu können, wieder zu Pyruvat oxydiert werden muß (278; 99e).

Das so gewonnene ATP stellt seine Energie der Herzmuskelkontraktion zur Verfügung, wobei Actomyosin in Actin und Myosin gespalten wird. Dabei entsteht aus $ATP \rightarrow ADP$ und anorganisches Phosphat. Als Energie reserve ist im Myokard Kreatinphosphat vorhanden (99g; 278). Die Enzyme für diese Stoffwechselvorgänge liegen in den Mitochondrien, von denen eine besonders große Anzahl im Herz vorhanden sind (93).

Ursache und Auswirkung der Hypoxie auf das Myokard

Wie verändert sich nun der Stoffwechsel im Schock, so daß die arteriovenöse Differenz der Milchsäure und des Pyruvat nicht mehr positiv ist, sondern negativ wird (167; 253; 101)? Bei den verschiedensten Arten des Schocks, ausgenommen dem septischen Schock, bei dem eine Erhöhung des Herzzeitvolumens oder normales Herzzeitvolumen (HZV) gefunden worden ist (121), sinkt das HZV ab, damit nimmt die Koronardurchblutung ab, zumal das Herz durch die Hypotonie und Hypovolaemie ein vermindertes venöses Angebot erhält. Hierdurch wird das Sauerstoffangebot an das Herz verringert (179; 201; 49; 103; 55; 97). Ein Versuch der Kompensation der so entstan-

denen Hypoxaemie des Herzmuskels sind die periphere Vasokonstriktion (72), die Tachykardie (4; 201), die Dilatation der Koronargefäße (256; 246) und anfänglich eine erhöhte Sauerstoffextraktion aus den Koronararterien, zum Teil durch die Adrenalinausschüttung bedingt (38f; 101; 256).

Die Dilatation der Koronargefäße ist durch die Hypoxaemie verursacht (38f; 256). Allerdings soll der Abfall der Koronardurchblutung im Vergleich zum Blutdruckabfall nur gering sein (256). Nach dem ersten Stadium der erhöhten Sauerstoffextraktion kommt es zu einer verminderten O_2 -Aufnahme, die schon mehr eingeschränkt ist, als es der reduzierten Herzarbeit entspricht (38f; 101; 256; 254; 139). Dilatation und der erniedrigte O_2 -Verbrauch sollen noch in der normovolaemischen Phase vorhanden sein (256; 15).

Der Herzstoffwechsel im Schock wie auch bei anderen ischämischen Zuständen ist durch die anwesende Hypoxie bestimmt. Die Größe der Hypoxie im Herzmuskel wird nach den schon beschriebenen Methoden bestimmt. Die Minderdurchblutung und die dadurch entstehende Hypoxie des Myokards verursachen die nachfolgend aufgeführten Stoffwechselveränderungen:

An Hunden wurde das Redoxpotential im hämorrhagischen Schock gemessen. In der oligoemischen Phase stieg ΔE_h noch an, um in der normovolaemischen Phase, ohne negativ zu werden, abzufallen. Während der oligoemischen Phase dilatierten die Koronargefäße, so daß in diesem Augenblick wohl eine schwere Anoxie des Herzmuskels vermieden wurde (15).

Die Veränderungen in der normovolaemischen Phase deuten schon an, daß der aerobe Stoffwechsel auf die anaerobe Glykolyse umgestellt worden ist. Im Anfangsstadium des Schocks soll sogar vermehrt Milchsäure vom Myokard aufgenommen werden, trotz des erhöhten Milchsäurespiegels im Blut tritt keine Milchsäure im Koronarsinus auf (38f). Wenn Oligaemie und Hypotension länger als drei Stunden anhalten, bleiben die arteriovenöse Differenz der Milchsäure und des Pyruvats negativ (254). Somit werden übereinstimmend mit den meisten Autoren Milchsäure und Pyruvat an das venöse Blut abgegeben (179; 254; 253; 15). Die Anhäufung der Milchsäure ist leicht dadurch zu erklären, daß das Pyruvat, das bei der anaeroben Glykolyse entsteht, zwar zur Milchsäure reduziert wird, aber diese wegen des O_2 -Mangels nicht mehr weiter verbrannt werden kann; außerdem ist zur Weiterumwandlung des Pyruvats ATP notwendig.

Der Anstieg der Brenztraubensäure (BTS) - Konzentration wird durch Inaktivierung der Cocarboxylase (Coferment der Decarboxylase) erklärt. Die Decarboxylase ist das erste Enzym, das die Umwandlung der BTS in die aktivierte Essigsäure einleitet. Das Coferment besteht aus Aneurin-pyrophosphat (99f). Die Hypoxie führt zur Dephosphorylierung der Cocarboxylase (253) im Myokard. Im hämorrhagischen Schock wurde ein niedriger Gehalt an Cocarboxylase im Herzgewebe von Hunden gefunden. Außerdem war das Gewebe nicht fähig, das Aneurin (= Thiamin oder Vitamin B_1) zu phosphorylieren, weil ATP dazu notwendig ist, dessen Bestand im Myokard deutlich abgenommen hatte. Zufuhr von Aneurin und Cocarboxylase hatten keinen Effekt (254).

Als Folge der Glykolyse sinkt der Glykogengehalt des Herzmuskels ab (93; 15; 14). Außerdem wurde eine Erhöhung des Glucose - 6 - phosphats ($G-6-PO_4$) im Myokard festgestellt, da die Umwandlung von Glykogen in $G-6-PO_4$ schneller zu sein scheint, als die des $G-6-PO_4$ in Milchsäure (152; 15).

In Versuchen an Hunden wurde festgestellt, daß die anaerobe Glykolyse von der Milchsäurekonzentration im Herzen abhängig ist. Nach dem Zerfall von Phosphokreatin kommt es zur stärkeren Abnahme des ATP, während gleichzeitig $G-6-PO_4$ und Milchsäure ansteigen. Zur Zeit der ATP-Verminderung kommt es zum zweiten Mal zu einem Anstieg von $G-6-PO_4$ und Milchsäure. Die Milchsäureproduktion scheint also von der Geschwindigkeit des Phosphokreatin- und des ATP-Zerfalls abzuhängen. Trotz maximaler glykolytischer Durchsatzgeschwindigkeit und hohen Glykogenreserven kommt es zum Abfall von **Kreatinphosphat und ATP (152).**

Dasselbe Umschalten auf Glykolyse findet man auch bei künstlicher Anoxie (Reduzierung der Koronardurchblutung und künstlicher Infarzierung in Hundeversuchen), wobei der Gehalt an Milchsäure, Pyruvat und $G-6-PO_4$ zu- und der Gehalt an Glykogen abnimmt (278; 246; 93). Dabei wurden folgende Werte angegeben: Bei der Reduktion der Koronardurchblutung von 160 ml/Min auf 45 ml/Min wurden durchschnittlich 2,8 mg/Min Milchsäure produziert. O_2 -Extraktion war zu diesem Zeitpunkt von 67 % - 74 % auf 84 % gestiegen (246). Bei zwei anderen Versuchen (I, II) sank die Lactatextraktion (93):

I von $48,0 \pm 6,9$ % auf $-20 \pm 60,8$ %

II von $43,3 \pm 37,7$ % auf $-54,3 \pm 32$ %

"Excess lactate" stieg an:

I von $-0,33 \pm 5,7$ mMol/l auf $+0,27 \pm 51$ mMol/l

II von $-0,147 \pm 0,20$ mMol/l auf $+0,316 \pm 0,13$ mMol/l

Die Glykolyse trägt nur zu etwa 10 % an der Energiegewinnung des Herzens bei; auch kann wegen des Sauerstoffmangels die Atmungsketten-Phosphorylierung nicht mehr funktionieren, die immerhin 90-95 % der Energie bereitstellt (274). Das zeigt sich darin, daß der ATP, und Kreatinphosphat-Gehalt des Myokards abfällt, das anorganische Phosphat sowohl im hämorrhagischen Schock als auch in anoxaemischen Zuständen ansteigt (38f).

Mitochondrienfunktion und Elektrolyte

In den Mitochondrien ist der P/O-Quotient (Phosphorylierungsquotient: Phosphat/Sauerstoff) herabgesetzt (47; 254). Dies wurde am besten an Mitochondrien des Herzens untersucht. Die Reaktionen wurden in vitro gemessen, sollen jedoch dieselben sein wie in vivo. Die folgende Tabelle (5) faßt die Ergebnisse zweier Arbeiten an Ratten- und Kaninchenherzen nach Entblutungsschock und an Herzen in der feuchten Kammer zusammen (275; 274).

(Tabelle 5)

Atmungskettenphosphorylierung und Mitochondrienstruktur nach anoxischem Herzstillstand (275)

Zeit (Min) Temperatur (°C)	Atmungskette: Messung der Keto- Glutaratatmung	Oxydative Phosphory- lierung	ATP-Bildung	Mitochondrienveränderungen
Nach 15 Min 37° C		normal	normal	normale Struktur
Nach 30 Min 37° C	von 3, 6 auf 2,8 = 20% Ausfall (25% Ausfall) noch reversibel	normal P/O = 3, 1	(um 25 % ver- mindert)	relativ normale Fein- struktur; Matrix stellen- weise aufgeheilt
Nach 60 Min 37° C	Abfall auf 60% des Ausgangswertes irreversibel		Um 50% verrin- gert, ATP-ase Reak- tion geschädigt	Beginn der Schwellung, Matrix verschunden; interfibrilläres Oedem; verdichtete Kernsubstanz
Nach 90 Min 37° C	Abfall auf 40% der Norm	P/O = 2, 6 (Abfall von 15 %)		Myofibrillen weit auseinander- gedrängt; Schwellung voll ausgebil- det; Caryoplasma verklumpt, Auf- lösung der Kernmembran; Endo- thel der Kapillaren geschwollen
Nach 180 Min 37° C	25-30% des Ausgangs- wertes	P/O- Abfall auf 50% der Norm	10-15% des Ausgangswertes	Auflösung der Cristae, Zerfall im Vesikel
Nach 240 Min 37° C	(Restfunktion 10%)	(P/O = 1, 6 Abfall auf 50%)		
Nach 3 Std 22° C	Schädigung wie nach 30 Min bei 37° C			
Nach 16 Std 22° C	(P/O auf 50%)			
Nach 16 Std 5° C	Funktion	und	Struktur	normal
42 Std 5° C				Unveränderte Feinstruktur
2 1/2 Tage 5° C	oxydativer Energiewechsel	noch	zu 50 %	funktionstüchtig

(Ergebnisse in Klammern = Literaturstelle 274)

(Tabelle 5)

Die Oxydation von α -Ketoglutarat, also die Atmungskette, ist empfindlicher gegen O_2 -Mangel als die oxydative Phosphorylierung. Nach 90-minütiger Ischaemie ist die Atmung auf 40 % abgefallen, der P/O-Quotient zeigt jedoch nur einen Abfall von 15 %. Bis zu 30 Minuten ist die oxydative Phosphorylierung normal. Die Hemmung des Elektronentransportes trotz normaler Kopplungsrate der oxydativen Phosphorylierung hat eine verminderte ATP-Synthese zur Folge. So ist die ATP-Synthese nach 30 Minuten langer Ischaemie durch den Ausfall der Atmungskette um 20-25 %, trotz normaler Phosphorylierungsrate (P/O = 3,1), um jene 25 % Atmungshemmung vermindert (274). NAD-Zusatz (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Zusatz) nach 30 Minuten bringt keine Veränderung des Stoffwechsels, also dürfte keine NAD-Verarmung vorhanden sein. Die Verminderung des Elektronentransportes, sowohl bei der Succinat-Oxydation als auch bei der Oxydation NAD-abhängiger Substrate, weist auf einen Ausfall einer gemeinsamen Komponente - vielleicht auf die Störung der Ubichinonfunktion - hin. Hypothermie verzögert diese morphologischen und metabolischen Veränderungen der Mitochondrien, weil die Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselprozesse verringert ist (275).

In den Mitochondrien von Hundeherzen nach 3-stündigem hämorrhagischen Schock läßt die Aktivität des Succino-Oxydase-Systems, der NAD-Cytochrom-c-Reduktase und Cytochrom-Oxydase nach. Die Myosin-ATP-ase Aktivität ist verringert (47; 275). Aktin kann nicht mehr Myosin-ATP-ase aktivieren. Also können die Mitochondrien die Atmungskette nicht mehr kontrollieren. Dadurch wird die oxydative Phosphorylierung

verändert, und die Kontraktion der Herzmuskelfasern beeinträchtigt.

In Hundeversuchen (52) mit irreversiblen Verblutungsschock wurden Elektrolytveränderungen und Wassergehalt des Myokards (Tabelle 6) beobachtet.

(Tabelle 6)

Elektrolytveränderungen und Wassergehalt des Myokards im
Verblutungsschock (52)

	Blutplasma	Myokard (linke Kammer)	Myokard intracellulär	Myokard interstitiell
K^+	61% erhöht	39,6 auf 47,7 - mÄq/ 100g=20,5% erhöht	K^+ , Na^+ ; Mg^{++} Ca^{++} :Veränderungen bleiben in Grenzen und sind nur gering	4,56 auf 7,52 mÄq/kg
Mg^{++}	84% erhöht	8,6 auf 9,1 - mÄq/100g		1,29 auf 2,54 mÄq/kg
Na^+	von 160,5 auf 147,6 mÄq/l	16,4 auf 13,2 - mÄq/100 g = 19,5% Abfall		leichter Abfall
H_2O	924 auf 913- g/l			
Cl^-	116,1 auf 113,6 mÄq/l	12,4 auf 13,4 - mÄq/100 g		
Ca^{++}		1,1 auf 1,2 - mÄq/100 g		leicht erhöht

Im Blutplasma sind K^+ und Mg^{++} Ionen um 61 % bzw. 84 % erhöht. Die Erhöhung des K^+ und Mg^{++} im gesamten Herzmuskel ist durch Erhöhung der Ionenkonzentration im interstitiellen Raum bedingt. Die K^+ -Erhöhung erniedrigt das Ruhemembranpotential um 11 mV. Durch

Abnahme des Verhältnisses intracelluläres K^+ / interstitielles K^+ wird die Erregbarkeit des Herzens durch Herabsetzung des Ruhemembranpotentials erhöht und damit die Gefahr des Kammerflimmerns heraufbeschworen. Die K^+ -Erhöhung im interstitiellen Raum geht dem K^+ - Anstieg im extracellulären Raum parallel (52). Der K^+ - Anstieg im Herzen wird auch von anderen Autoren beschrieben (118; 88).

Direkte und indirekte Auswirkung der Acidose auf Herz und Gefäße:

Es ist bekannt, daß die Acidose einen direkten Effekt auf das Herz ausübt, dies wurde meist an Experimenten, die nicht dem Schockzustand entsprechen, gezeigt. Die Bedeutung der Acidose besteht darin, wie auch im hämorrhagischen Schock, nach Milchsäureinfusion und CO_2 -Gabe untersucht worden ist, daß die cardio-vaskuläre Wirkung der Catecholamine nachläßt und die wirksame Dosis mit fallendem pH gesteigert werden muß (66; 268; 28; 277). Ab $pH < 7,2$ -7 wurde keine Wirkung mehr von Arterenol und Adrenalin festgestellt. Wenn die metabolische Acidose mit THAM und $NaHCO_3$ korrigiert wird, kann die Ansprechbarkeit auf Vasopressoren wieder hergestellt werden (66; 268; 87).

Eine direkte Beeinflussung des Herzens durch die Acidose ist, daß die Kontraktionskraft und die Erregbarkeit gestört werden:

In einem Hundeversuch sinkt nach HCl - Infusion das HZV ab, während die Koronardurchblutung vermindert wird (90).

Am Froschherzen wurde eine Verlängerung der Überleitungszeit festgestellt. Am menschlichen Herz wird Kammerflimmern begünstigt (87;203).

Auch in hypoxaemischen Zuständen wie Kammerflimmern, Tachykardie und Vorhofflimmern wird die Refraktärzeit verkürzt und das Aktionspotential erniedrigt (203). Plötzlicher Abfall des pH und Anstieg des $p\text{CO}_2$ (durch respiratorisches Versagen) verursachen Arrhythmien, Hypotension und schließlich Herzstillstand (277; 266; 203).

Die Kontraktionskraft des Herzens wird auch in Anoxie vermindert, das HZV wird kleiner (203; 28; 179; 266; 278).

Anatomische Veränderungen

Folgende morphologischen Veränderungen wurden im hämorrhagischen Schock an Hundeherzen festgestellt:

Innerhalb des 1. - 5. Tages treten subendokardiale Blutungen auf.

Nach 30 Stunden sieht man nekrotische, subendokardial gelegene, grauweiße bis fahlgelbe Stellen.

Noch nach 9 Tagen bis 5 Wochen sind "zonal lesions", das sind kleine Veränderungen innerhalb einer Zelle, zu sehen. Sie sind weit verbreitet und besonders subendokardial im Bereich der Papillarmuskeln gelegen. An diesen Stellen der Herzmuskelzellen ist das Sarkoplasma verändert, hier sind die Enzyme Succinat-Dehydrogenase und Cytochromoxydase ausgetreten.

Nach 9 bis 48 Stunden treten "segmental lesions", das sind Gruppen von veränderten Zellen, auf (eosinophiles Plasma, pyknotische Kerne, Glykogen verschwindet). Rund herum sind geringe Fetteinlagerungen und polymorphkernige Leukozyten sichtbar.

14 bis 24 Stunden nach dem Schock findet man "advanced lesions", zusammenfließende Zonen von nekrotischen Myofibrillen mit sekundären Entzündungsreaktionen wie nach Mikroinfarkten. Die Aetiologie dieser Veränderungen, die den metabolischen Veränderungen im Schock parallel gehen, ist nicht bekannt.

Die subendokardialen Blutungen können im Zusammenhang mit der erhöhten sympathischen Aktivität im akuten Schock mit schnellem Volumenverlust stehen. Außerdem könnten die Läsionen besonders im Bereich der Papillarmuskeln und des Endokards durch mechanische Beanspruchung bedingt sein: In hämorrhagischen Schockexperimenten an Hunden wurde zwischen dem linken Ventrikel (systolisch 120-200 mm Hg) und Aorta (systolisch 50 mm Hg) ein Druckunterschied festgestellt. Nach dem Auswurf des kleinen Blutvolumens vom Ventrikel muß es zu fortwährenden isometrischen Kammerkontraktionen kommen, um diesen Druckunterschied aufrechtzuerhalten. Möglicherweise ist dieses eine Erklärung für alle Veränderungen im Endokard und an den Papillarmuskeln (178; 101).

Die ersten Umwandlungen des Sarkoplasmas, die "zonal lesions", können bei rasch eintretendem Tod die einzigen Zeichen eines Sauerstoffmangels sein. Entsprechend den "segmental lesions" haben die nekrotischen Herzmuskelzellen 12 - 24 Stunden nach dem O₂-Mangel eosinophiles Sarkoplasma, das schon schollig zerfallen sein kann, ebenso pyknotische Kerne; dieser Befund kann als eine durch Acidose entstandene Koagulationsnekrose aufgefaßt werden. Nach Büchner sind die kleinherdigen, disseminierten, selektiven Parenchymnekrosen von Muskelfasern beim Menschen und im Experiment ein morphologischer Test für eine vorausgegangene anoxische

oder hypoxische Schädigung. Allerdings könnte auch ein mechanischer Faktor mitwirken, da die Nekrosen vorwiegend an der inneren Schale des mit höherem Druck belasteten linken Ventrikels zu finden sind (178; 101). Die Purkinjefasern sind gegen Sauerstoffmangel nicht so empfindlich (184). Zusammenfassend kann man über den Herzstoffwechsel sagen:

Durch die Hypo~~o~~chämie und Hypotonie sind die Herzdurchblutung und so das Sauerstoffangebot vermindert. Der Herzstoffwechsel wird durch die Hypoxie beeinträchtigt, er muß auf die anaerobe Glykolyse umschalten, welche nur 10 % der Energie liefert. Der pH im Herzmuskel und Coronargefäßen sinkt durch Ansammlung von Milchsäure und Brenztraubensäure, die normalerweise vom Herzen aufgenommen werden, jetzt aber abgegeben werden. Das metabolische Gleichgewicht verschiebt sich nach der reduzierten Seite, DPNH und TPNH häufen sich an. Die H^+ -Ionen können in der Atmungskette nicht mehr genügend verbrannt werden, da der nötige Sauerstoff fehlt. Damit wird die oxydative Phosphorylierung beeinträchtigt; ATP und Kreatinphosphat nehmen ab, anorganisches Phosphat nimmt zu. Die Aktivität der Enzyme läßt nach, die Mitochondrien werden zerstört, und anatomische Veränderungen der Herzmuskelzellen entwickeln sich. Diese Veränderungen haben eine hypoxische Ursache und sind auch in anderen ischaemischen Zuständen des Herzens zu finden. Durch die metabolische Acidose werden die Herzkraft und Erregungsleitung direkt negativ beeinflusst. Indirekt hemmt sie die cardiovaskuläre Wirkung der vasopressorischen Substanzen. Nun steht die Frage offen, ob die hypoxische Schädigung des Herzens und das Herzversagen eine Hauptursache für den tödlichen Schockausgang darstellt. Eine Gruppe von Autoren (A.C. Guyton, J.W. Crowell, J.Schmier) behauptet,

daß die Kontraktionskraft des Herzens nachläßt und damit das Herzversagen ein Hauptfaktor des therapierefraktären Schocks sei (98; 232; 230; 183; 229; 63; 246). Gegen einen Kontraktilitätsschaden spricht, daß das Herz noch auf Infusionen mit einer Erhöhung des HZV antwortet, während andere Organe schon schwer geschädigt sein können (81; 256; 277). P.

Lundegaard-Hansen stellt die Theorie einer hypoxischen Schädigung des Herzmuskels in Frage, da er nicht eindeutig einen kritischen Sauerstoffmangel des Herzens feststellen konnte (167).

Das Herz wird in langdauernden Schockexperimenten geschädigt. Nicht geklärt ist, wann die Schädigung eintritt und ob für die Hypoxie des Myokards die metabolische Acidose oder toxische Faktoren als Ursachen in Frage kommen (167).

Veränderungen des gastrointestinalen Systems

Blutungen in die Submucosa und Nekrosen der Darmschleimhaut sind beim Menschen selten anzutreffen und nur vereinzelt nach dem Tod durch schweren septischen Schock beobachtet worden (257).

Hunde und weniger schwer Kaninchen und Ratten haben blutige Diarrhoen, Blutungen in die Submucosa des Darms und schwere Nekrosen der Mucosa (178; 101; 179). Bei diesen Tieren wird daher der Darm als das Hauptorgan, das zum Tod nach einem schweren Schock beiträgt, angesehen. Folgende Theorie versucht dieses Phänomen zu erklären: Man stellte nach Retransfusion fest, daß zu der Zeit, in der Leber und Extremitäten eine gute Korrelation zwischen Durchblutung und O_2 -Aufnahme aufweisen, die O_2 -Aufnahme

des Darms trotz bester Durchblutung der Aa. mesentericae gedrosselt war (25). Außerdem blieben die oxydative Phosphorylierung und Nucleotidsynthese trotz Retransfusion der verlorenen Blutmenge weit unter der Normgrenze. In der Leber und der Muskulatur fand man noch keine Veränderungen dieser Art (27). Es wird angenommen, daß der Gewebestoffwechsel im Darm während der Hypovolaemie reduziert wird und auch nach der Retransfusion reduziert bleibt. Daher ist der energieabhängige Abwehrmechanismus der Epithelzellen im Darm, der gegen eine Zerstörung durch Proteasen vom Darmlumen her schützt, nicht intakt. Diese Theorie wurde dadurch bewiesen, daß die Blutungen von den Mikrovilli, also von außen her, in die Submucosa vorschreiten und daß im Darmlumen "Trasyolol" (ein Proteaseninhibitor) die Bildung von Nekrosen verhindern kann. Eine lokalisierte Trypsingabe löste dagegen Nekrosen des Darms aus.

Die Darmpermeabilität nimmt also für die Toxine aus dem Darmlumen zu, die durch die Darmwand in den Körper eindringen und auch den Zellstoffwechsel der Mucosa weiter hemmen können. Daß nach Entfernung des Faeces die metabolische Aktivität der Mucosa zunimmt, kann als Beweis angesehen werden.

Da der Hund mehr Proteasen als der Mensch im Darmlumen aufweist, werden solche Veränderungen im menschlichen Darm kaum beobachtet (26).

Durch die starke Konstriktion der Aa. mesentericae werden die Mucosazellen hypoxisch, so daß der Abwehrmechanismus gegen die Toxine aus dem Darm versagt.

Die Leber im Schock

Vom Menschen existieren keine Messungen über die Leberdurchblutung im Schock. Autopsiebefunde sprechen dafür, daß die Leber des Menschen, wenn auch nicht so stark wie die des Tieres, im Schock in ihrer Funktion beeinträchtigt ist (257). Verschiedene veränderte Plasmawerte wie der Anstieg von Glucose, Lactat und Aminosäuren und der Abfall von Albumin, Fibrinogen und Prothrombin weisen auf einen insuffizienten Leberzellstoffwechsel hin (163; 162; 188; 77; 8; 257). In Hunden, Ratten und Kaninchen nimmt die Leberdurchblutung ab. Die Blutzirkulation der Vena porta wird mehr beeinträchtigt als die der Aa. hepaticae. Der Sauerstoffgehalt nimmt in den Leberarterien und in der Pfortader ab, die AVD_{O_2} der Leber steigt an (67; 250; 7; 24; 257). Es ist darauf hinzuweisen, daß die Ergebnisse der Hundeversuche nicht auf andere Spezies oder den Menschen zu übertragen sind, da der anatomische Aufbau der Hundeleber (Drosselvenen) sich grundsätzlich von der menschlichen Leber unterscheidet.

Vermehrter Glykogenabbau

Verschiedene Arbeitskreise erklären den Glucoseanstieg, der beim Menschen nicht so regelmäßig wie bei den Tieren beobachtet worden ist, folgendermaßen (163):

- 1.) Die hohe Adrenalinausschüttung im Schock fördert den Glykogenabbau in der Leber. Durch Steigerung der Phosphorylaseaktivität wird Glykogen zu Glucose abgebaut (188; 34; 257; 179; 163).

2.) Auch Glucocorticoide werden vermehrt von der Nebennierenrinde ins Blut abgegeben, welche die Gluconeogenese (d.h. die Umwandlung von Eiweiß in Glucose) beschleunigen (34; 262; 163; 8).

3.) Die Peripherie (Muskulatur und Haut) verbraucht mehr Glucose:
Der anaerobe Abbau der Kohlenhydrate setzt weniger Energie frei.
Um jedoch den Energiebedarf zu decken, muß ein größerer Anteil an Kohlenhydraten durch Glykolyse abgebaut werden (23; 250).

Die in Punkt 1 und 2 beschriebenen Erscheinungen führen im Anfangsstadium des Schocks zur Hyperglykaemie. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich aus der Hyperglykaemie eine Hypoglykaemie, die bis zum Tode bestehen bleibt. Das Absinken des Glucosespiegels ist dadurch bedingt, daß die Glykogenspeicher der Leber zu diesem Zeitpunkt entleert sind, und die Hypoxie der Leberzelle eine Glykogensynthese und Gluconeogenese verhindert. Außerdem ist nach Punkt 3 der Glucosestoffwechsel in den Geweben der Peripherie erhöht (162; 71; 270; 24; 23; 34).

Von einigen Autoren wird die Hyperglykaemie nicht durch eine Adrenalin- und Corticoidwirkung erklärt, sondern allein durch den erhöhten peripheren Bedarf an Glucose (s. Punkt 3). Dieses wurde an Ratten ohne Nebennieren bewiesen, die keinen initialen Anstieg sondern einen schnellen Abfall des Blutglucosespiegels zeigten (195; 257; 23).

3 - 5 Stunden nach dem hämorrhagischen Schock wurde bei Ratten ein erhöhter Plasmaspiegel an Ketonen gefunden, der vor dem Tod wieder abfiel. Der Schock führt zu einem raschen Kohlenhydratverbrauch; die Antwort darauf ist eine Mobilisierung der Fettdepots. Als Nebenprodukte

der Fettoxydation entstehen die Ketone, die im Blut vermehrt anzu-
treffen sind. Wenn der Lebermetabolismus gestört ist, kann das Fett
nicht mehr oxydiert werden, der Ketongehalt fällt wieder ab (24; 162).

Lactatextraktion und -produktion

Auch die Leberzelle leidet unter Sauerstoffmangel. Dieses zeigt sich
in einer abnehmenden Lactatextraktion mit fortschreitendem Schock-
stadium (7; 163; 239; 34; 113). Im hämorrhagischen Schock wurde an
Kaninchen beobachtet, daß die Leber bis zu sehr niedrigen Blutdruck-
werten Lactat aus dem Blut aufnimmt. Sobald jedoch ein O_2 -Mangel
auftritt, steigt der Lactatspiegel in den Venae hepaticae mehr als in
den Arteriae hepaticae und Vena porta an. Man schließt hieraus, daß
die Leber wegen des anaeroben Stoffwechsels des Parenchyms selbst
Lactat produziert und an den Kreislauf abgibt. Nach Retransfusion des
entnommenen Blutes normalisierte sich der Stoffwechsel in kurzer Zeit,
d.h. der Lactatspiegel war in den Venae hepaticae mehr abgefallen als
in den Arteriae hepaticae und Vena porta (7).

Ratten ohne Leber weisen einen höheren Lactatanstieg als die Kontroll-
tiere auf. Also kann die Leber noch zu Beginn des Schocks Lactat ex-
trahieren (23).

Enzymgehalt und morphologische Veränderungen

Die hypoxischen Leberzellen sind nicht imstande neues Glykogen zu
bilden, die Enzymsysteme werden geschädigt und zum Teil aus der
Leber freigesetzt (34). Im Schock sind in der Rattenleber die Cocarboxy-

lase (TPP), Diphosphopyridinnucleotide (DPN), Flavinadenindinucleotide (FAD) und Adenosintriphosphat (ATP) aus ihren Speichern entleert und erschöpft. Im irreversiblen Schock fand man außerdem einen 53 %igen Abfall des Coenzym-A-Gehaltes. Das bedeutet eine verringerte Acetylierungsfähigkeit der Leber und ein Versagen der Energiegewinnung (165). Außerdem sind wichtige enzymabhängige Prozesse wie die oxydative Desaminierung und die Harnstoffsynthese gestört (163; 162; 188; 77; 8; 257).

Die morphologische Schädigung der Leber entspricht der Schwere des Schockzustandes. Man findet in der Leber von Menschen und Tieren herdförmig zentrale Nekrosen oder nur disseminierte Leberzelldegenerationen. Die degenerierten Leberzellen sind entweder vakuolisiert, geschwollen, zeigen granuliertes Plasma oder sind nekrotisch zerfallen. Der pathologische Prozeß der Lebernekrose beginnt mit einer perizentralen Stauung, Erweiterung der Sinusoide und endet in einer Zelldegeneration. Die Ursachen für diese Schäden sind langandauernde Gefäßspasmen, Hypoxie und Zirkulationsstörungen (257; 8; 221; 101; 179; 212; 68). Diese Nekrosen treten in stärkerem Maße nach Behandlung mit Vasopressoren auf (257; 100).

Die Mitochondrien weisen hypoxische Zeichen wie Vakuolisierung, Schwellung und Auflösung der inneren Struktur auf (8; 221; 111; 41). Die Bedeutung der Leber für den Säure-Basen-Haushalt im Schock liegt einerseits in der Lieferung von Glucose für die anaerobe Glykolyse des hypoxischen Gewebes (besonders Haut und Muskulatur) und andererseits in der zuerst erhöhten und später verminderten Lactat-

extraktion. Die metabolische Acidose wird durch die Entspeicherung der Glykogenvorräte der Leber und durch den hypoxischen Leberzellstoffwechsel mit seiner zusätzlichen Lactatproduktion verstärkt.

THERAPIE DER METABOLISCHEN ACIDOSE

Blutvolumenersatz

Für die Beseitigung eines lebensbedrohlichen Schockzustandes ist die erste therapeutische Maßnahme nicht die Korrektur der metabolischen Acidose, sondern die Aufklärung und Therapie der den Schock auslösende Ursache. Gleichzeitig werden verlorengegangenes Blut, Plasma und Elektrolyte ersetzt, um das reduzierte Stromzeitvolumen, welches die Voraussetzung für eine stärkere Gewebsperfusion ist, zu verbessern. (228; 38h; 159; 73).

Eine rechtzeitige Auffüllung des Kreislaufes beseitigt die Vasokonstriktion (Zentralisation), das Herzzeitvolumen steigt an, der venöse Rückfluß und die Nierenfunktion normalisieren sich. Die Hypoxydose wird behoben: Die Acidose kompensiert sich von selbst und braucht nicht mehr behandelt zu werden. Gesagtes gilt allerdings nur für einen leichten Schockverlauf (228; 226).

Solange Blutkonserven nicht zur Verfügung stehen, müssen Blutersatzmittel (Humanplasma, Dextrane, Plasmagel, Haemaccel) und Elektrolytlösungen infundiert werden (228; 226; 1).

Elektrolytlösungen

Kristalloide Infusionslösungen stehen heute nicht mehr an erster Stelle. Sie haben nur einen Auffülleffekt von 30 - 60 Minuten. Da sie keine onkotische Wirksamkeit besitzen, verschwinden sie aus dem Kreislauf (Lungenoedem) und belasten die Niere. Nach großen Elektrolytverlusten

durch Erbrechen, Diarrhoen und Verbrennungen müssen sie zur Korrektur des Elektrolythaushaltes verwendet werden. Trotz dieser negativen Eigenschaften der Elektrolytlösungen sind im hämorrhagischen Schock Ringerlactatlösungen - wie noch später genau ausgeführt wird - erfolgreich angewandt worden (76; 271; 168; 51; 38h; 248; 249; 59).

Albumine, Plasma und Dextrane

Da Plasma und Albumine teuer und nicht jederzeit vorhanden sind, nimmt man in einem frühen Schockstadium gerne hochmolekulares Dextran (Macrodex). Bei einem längeren und schweren Schockverlauf und nach Verbrennungen ist jedoch niedermolekulares Dextran (Rheomacrodex) vorzuziehen. Hier liegt nicht nur eine Zentralisation vor; auch die Viskosität des Blutes ist in kleinen Gefäßen durch das "sludge"-Phänomen gesteigert. Eine niedermolekulare Dextranlösung kann die normale Viskosität des Blutes wiederherstellen. Diese Polysaccharide haben eine lange Verweildauer im Kreislauf und einen hohen onkotischen Druck; sie sind daher für die Volumenausdehnung geeignet. Das Herzzeitvolumen wird durch die intravasale Volumenzunahme erhöht, die Viskosität des Blutes erniedrigt, Eindickung und Vasokonstriktion werden beseitigt. Die O_2 -Versorgung der Organe wird dadurch verbessert (51; 144; 209; 6; 50; 1; 95).

Zwei interessante Ergebnisse wurden in Hunderversuchen nach Behandlung mit niedermolekularem Dextran beobachtet: Der O_2 -Gehalt in der Leber und Niere stieg an, also wurden die O_2 -Schuld und die metabolische Acidose positiv beeinflusst (103). Andererseits wurde ein weiteres

Absinken des Blut-pH-Wertes registriert. Man vermutete, daß die im Gewebe akkumulierten sauren Stoffwechselprodukte nach Auflösung der Erythrocytenaggregate in den Kreislauf gelangten und dadurch der pH gesenkt wurde (85).

Folgende Nachteile der Blutersatzmittel müssen bei der Therapie beachtet werden: Die durch Blutungen verlorengegangenen Sauerstoffträger (Erythrocyten) werden nicht ersetzt. Durch die Verdünnung des Blutes sinkt der Haematokrit ab, und die O_2 -Kapazität wird herabgesetzt (173; 201; 51; 243; 103). Der pH-Wert dieser Ersatzmittel ist geringer als der des Blutes (Haemaccel pH 7,2; Plasmagel pH 5,8; Rheomacrodex und Macrodex pH 5,4). Für die weitere Entwicklung einer metabolischen Acidose könnte dieses einen gewissen Einfluß haben (226).

Die kolloidalen Substanzen werden nicht körpereigen abgebaut, sondern von der Leber und der Niere ausgeschieden und im RES gespeichert. Sie können zu Gerinnungsstörungen führen (hämorrhagische Diathesen) und die Blutgruppendiagnostik verfälschen (271; 51; 249; 103). Wegen allergischer Erscheinungen, sie sind zwar meist nur leichter Art, soll man nicht mehr als 1500 bis 2000 ml/24 Std. geben (51; 103; 144). Meist genügen schon 500 ml, um das HZV und die renale Durchblutung auf höhere Werte zu bringen. Wenn mehr als 2000 ml zur Aufrechterhaltung dieser Werte notwendig sind, ist dieses eine Indikation zu weiteren Bluttransfusionen (Plasmaexpander : Blut = 1 : 1). Nach Transfusionen von mehr als 5 l sollen Blut und Plasmaexpander im Verhältnis 2 : 1 verwendet werden. Die zuvor aufgeführten Nachteile der Blutersatzmittel werden auf diese Weise vermieden oder zumindest reduziert (144; 228).

Kontrolle des zentralvenösen Druckes

Um eine Über- oder Untertransfusion zu vermeiden, muß die Infusion unter Kontrolle des zentralvenösen Druckes erfolgen. Er liegt normalerweise zwischen 10 bis 12 cm Wassersäule. Sinkt er auf 5 - 6 cm ab, resultiert eine Hypovolaemie. Ist der Druck erhöht, so kann dies ein Zeichen einer Hypervolaemie oder einer Herzinsuffizienz sein.

Eine große Transfusion im primär kardiogenen Schock ist kontraindiziert, weil die herznahen Venen gestaut sind (134; 95; 209; 73; 51; 142; 122; 175).

Hardaway mißt bei seinen Schockpatienten zusätzlich den Druck in der Arteria pulmonalis. An Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß dieser Druck auf eine Volumenüberladung rascher als der zentralvenöse Druck anspricht. Denn erst nach Versagen des rechten Ventrikels steigt der Druck im rechten Vorhof an (131).

ACD-Blut (= Acidum-Citricum-Dextrose-Blut)

Über den Einfluß massiver Bluttransfusionen auf die metabolische Acidose ist man geteilter Meinung. Einzelne Autoren meinen, daß große Mengen citratsaurer Blutkonserven (ACD-Blut) die metabolische Acidose noch verschlechtern können. Wenn kein Kreislaufschock vorliegt, gilt jedoch meist, daß bei Schnelltransfusionen von 18 l ACD-Blut keine Beeinträchtigung entsteht (124; 127; 125). 1955 sollen nach Transfusionen von mehr als 20 Einheiten ACD-Blut Todesfälle mit kardialer Depression, Kammerflimmern oder Herzstillstand aufgetreten sein (127; 103; 267). Dieselben Erscheinungen konnten auch in Hunderversuchen nach ACD-Bluttransfusio-

nen gezeigt werden, wobei die Tiere mit schwerer Acidose starben. Ein Zusatz von "Trispuffer" erhöhte die Überlebensquote (125). (Trispuffer oder THAM = 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol). Als Konservierungsmittel für Blutkonserven verwendet man einen Natriumcitrat-Citronensäure-Puffer mit einem pH-Wert zwischen 6,9 - 7,0. Die Blutkonserve mit diesem Puffer hat einen pH-Wert von 6,7 (226).

Eine frische Blutkonserve zeigt (126; 127) folgende Werte:

pH = 6,75 - 6,8 ; P_{CO_2} = 123 - 150 mm Hg ; CO_2 (gelöst) = 3,9 - 4,5 mÄq./l

Der Standardbicarbonatwert beträgt 10 mÄq./l (267).

(Zum Vergleich seien die normalen Blutwerte angegeben:

pH = 7,3 - 7,4 ; P_{CO_2} = 35 - 45 mm Hg ; CO_2 (gelöst) = 1,2 mÄq./l)

Wegen der Glykolyse in den Erythrozyten sinken während der Lagerung der pH-Wert bis auf pH = 6,2 und der Standardbicarbonatgehalt bis auf 5 mÄq./l nach 5 Tagen ab, und es steigen der Gehalt an K^+ - Ionen bis auf 10 mÄq./l, Lactat bis auf 5,65 mÄq./l, Pyruvat bis auf 0,22 mÄq./l und der pCO_2 an (267; 42; 239; 112). (Die K^+ - Ionen treten aus den Erythrocyten in das Plasma ein (228), als Ausdruck einer Membranschädigung). Ein weiterer Nachteil der Blutkonserven liegt in der Zunahme ihrer Viskosität während der Lagerung. Schon nach zwei Tagen sollen Erythrocytenaggregate auftreten (144). Zusätzlich besteht die Gefahr von Unverträglichkeitsreaktionen und Serumhepatitis (228). Nach schnellen Transfusionen sammelt sich Natriumcitrat bis zu 80 mg%

(normal 1 mg%) im Blut an. Bei langsamen Transfusionen kommt es nicht zu dieser Stauung, da die Leber schnell genug Na-citrat zu H_2O und CO_2 verbrennen kann und das freiwerdende Natrium (Na^+) zur Bicarbonatbildung ausgenutzt wird.

Patienten mit herabgesetzter Leberfunktion können allerdings Na-citrat nur langsam verwerten. Zudem sollte beachtet werden, daß im fortgeschrittenen Schockstadium die Leberdurchblutung und damit die Leberfunktion eingeschränkt ist.

Die Nachteile einer Transfusion älterer Blutkonserven im Schock bestehen wohl in der Gefahr einer respiratorischen Acidose und Hyperkaliaemie. Um dies zu vermeiden, sollte die Atmung und der K^+ - Blutspiegel des Patienten während der Transfusion beobachtet werden. Optimal sind jedoch Frischblutkonserven, deren Zusammensetzung noch nicht so stark von den Normalwerten des Blutes abweicht (126; 127; 12).

Zusammenfassend ist zu sagen:

Als Therapie zur Beseitigung der metabolischen Acidose ist zuerst das reduzierte Kreislaufvolumen aufzufüllen. Die Organdurchblutung wird verbessert und damit die Voraussetzung für den aeroben Stoffwechsel geschaffen. Eine weitere Synthese der sauren Stoffwechselprodukte wird unterbrochen. Nach Anstieg des Blutdrucks funktioniert die Niere wieder normal, so daß eine Ausscheidung der sauren Metabolite erfolgen kann. Sollte das Stadium der Oligurie oder Anurie persistieren, so müssen zusätzlich Diuretika (z.B. Mannitol) in der Schockbehandlung verwandt werden.

Sauerstoffbehandlung

Gründe für eine O₂-Therapie

Um den Stoffwechsel des Gewebes zu verbessern, der durch die allgemeine Hypoxydose lahmgelegt worden ist, hat man therapeutische Versuche mit Zufuhr von 100 % Sauerstoff unter Normal- und Überdruck durchgeführt. Außerdem versuchte man, den Gewebestoffwechsel zu unterstützen oder durch Hypothermie auf einen geringeren O₂-Verbrauch einzustellen. Eine normale Ventilation sollte gesichert sein und unter Umständen unterstützt werden. Der Respirationstrakt muß von mechanischen Hindernissen befreit sein (103; 44; 209).

Die Beatmung mit Sauerstoff wird vorgenommen, um die O₂-Schuld und die Hypoxydose zu bekämpfen (286; 5).

Außerdem soll die Atemarbeit verringert werden, die durch die Hyperventilation erhöht ist (203). Das Gewebe unterstützt wahrscheinlich eine Therapie mit Sauerstoff dadurch, daß es unter hypoxischen Bedingungen vermehrt O₂ extrahieren kann (132). Mit der O₂-Therapie will man besonders die Enzyme für den Stoffwechsel wieder brauchbar machen, da man annimmt, daß sie unter hypoxischen Bedingungen des Schocks nicht mehr normal arbeiten können (159). Eine künstliche Beatmung soll auch in den Fällen, in welchen Verdacht auf Atelektasen besteht, angewandt werden, da eine flache und schnelle Atmung die Atelektasenbildung fördert (110). Sind schon größere Atelektasen vorhanden, so hilft keine O₂-Zufuhr zur Beseitigung der arteriellen Sauerstoffuntersättigung (233).

Das Prinzip der Sauerstoffbehandlung beruht darauf, daß im Blut die physikalische Löslichkeit des Sauerstoffs erhöht wird. Trotz unzureichender Organdurchblutung stehen dann größere O_2 -Mengen im Blut zur Verfügung (39; 286; 5).

Die physikalische Löslichkeit eines Gases C_p in einer Flüssigkeit errechnet sich nach dem Henry-Daltonschen Gesetz (84):

$$C_p (\% V) = 0,0031 (\% V / \text{mm Hg}) \cdot P_{O_2} (\text{mm Hg})$$

Der Löslichkeitsfaktor ist temperaturabhängig. Normalerweise beträgt der physikalisch gelöste Anteil an O_2 bei $38^\circ C$ und einem Partialdruck von $p = 100 \text{ mm Hg}$ O_2 3 Vol % O_2 im arteriellen Blut. Durch höhere Partialdrucke des O_2 in der Atemluft erhält man höhere O_2 -Werte im Blut (5; 4; 103; 40).

Für die Beseitigung einer Hypoventilationshypoxie hat die Beatmung mit 100 %igem O_2 einen besonders guten Effekt. Bei jedem Atemzug wird fünfmal soviel Sauerstoff in die Alveolen gebracht wie bei normaler Luftatmung (99d). Bei einer Beatmung mit 100 %igem O_2 unter einem Druck von 3 Atm. ($= 2280 \text{ mm Hg}$) sind nach Abzug der Kohlensäure- und Wasserdampfspannung $6,6 \text{ cm}^3 O_2 / 100 \text{ ml}$ Blut physikalisch gelöst. In einem Beatmungsgerät herrscht ein leichter Überdruck. Bei einer Beatmung mit 100 %igem O_2 entsteht dann ein milder hyperbarer Effekt, der sich vielleicht günstig bei der Behandlung von Thoraxverletzungen ausnutzen läßt (103).

Mit 50 % und auch 100 % O_2 (100 mm Hg) registrierte man keinen oder einen nur uncharakteristischen P_{O_2} -Anstieg im arteriellen Blut der Patienten. Während der Behandlung wurde eine Atemdepression

beobachtet. Es wird daher behauptet, daß nur ein Anstieg des O_2 -Partialdruckes über 300 mm Hg eine Gewebshypoxie verhindern kann (203; 268; 249).

Anwendung von hyperbarem Sauerstoff

An Hunden und Ratten versuchte man deswegen, hyperbaren Sauerstoff (3 Atm.) im Verblutungs- und Endotoxinschock anzuwenden. In hämorrhagischen Schockexperimenten wurde durch diese Behandlung die Überlebensquote der Tiere erhöht: 83 % der Versuchstiere starben nach einer Transfusion ohne O_2 -Behandlung. Nach Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff und späteren Retransfusion des verlorengegangenen Blutes starben nur 24-26 % der Tiere (57; 4; 58; 5).

In einem Kaninchenversuch erreichte man keine Verbesserung der Überlebensquote: Die Autoren nehmen an, daß wegen der verminderten Blutströmung der Sauerstoff das Gewebe nicht erreichen kann (132). In diesen Experimenten mit hyperbarem O_2 stieg während der Behandlung die arterielle Sauerstoffsättigung an, der venöse P_{O_2} war dagegen nur leicht erhöht. Der pH-Wert und der Bicarbonatgehalt fielen weiter ab. Lactat- und CO_2 -Gehalt (besonders in den Venen) nahmen zu. Nach Retransfusion des Blutes sollen diese Werte wieder die Normgrenze erreichen. Der Blutdruck stieg durchschnittlich um 25-26 mm Hg. Die Organveränderungen sind gering. Der O_2 -Gehalt in der Muskulatur erhöhte sich von 20 auf 50 mm Hg, in der Leber von 38 auf 40 mm Hg (57; 5; 4). Im Endotoxinschock war die Überlebenszeit nur um durchschnittlich 2 Stunden verlängert, die Mortalität blieb 100 % (78; 202; 20; 57).

An Schockpatienten erhielt man nach Behandlung mit hyperbarem O_2 folgendes Ergebnis: Das HZV und der Blutdruck waren normal, der Blutlactatspiegel (als Zeichen eines refraktären Schocks) war erhöht. An zwei Patienten, bei welchen jede andere Therapie versagt hatte, versuchte man die hyperbare Sauerstoffbehandlung. Der eine Patient mit leicht erhöhtem Lactatspiegel überlebte; nach der Therapie fiel der Lactatspiegel auf den Normalwert ab. Der andere Patient mit sehr stark erhöhtem Lactatspiegel zeigte im hyperbaren O_2 -Zimmer einen mäßigen Abfall des Lactatgehalts. Nach der Therapie stieg der Lactatspiegel wieder an, und der Patient verstarb (159).

Nachteile der hyperbaren O_2 -Therapie

Auf den Organismus wirkt der Sauerstoff in hohen Konzentrationen toxisch. Abhängig von der Druckhöhe und -dauer findet man nach einigen Tagen der Einwirkungszeit in der Lunge des Menschen capillare Congestionen und Verdickung der Alveolarmembran ("hyperoxische Anoxie").

Bei einem Druck von 2,8 Atm. (100 % O_2) und einer Dauer von 2-3 Stunden sind cerebrale Symptome selten. Bei höheren Drucken treten mit starker individueller Abhängigkeit-Schwindel, Übelkeit, Euphorie und Husten auf.

An den Enzymen wurden toxische Effekte registriert: Besonders die SH-Gruppen der Coenzyme und die Atmungskettenenzyme werden irreversibel oxydiert. Die irreversiblen Schädigungen treten bei 3 Atm. (100 % O_2) nach etwa vier Stunden auf.

Die auftretende Hyperkapnie wird durch eine Störung des CO_2 -Transportes im Blut erklärt. Bei der hyperbaren O_2 -Therapie ist das Hämoglobin 100 % oxydiert, und im venösen Schenkel befindet sich ein höherer Prozentsatz an HbO_2 als normal. Normalerweise kann das Hämoglobin, das im venösen Blut zu 30 % reduziert ist, 0,21 mMol CO_2 abtransportieren und auf diese Weise einem Abfall des Blut-pH entgegenwirken. Diese wichtige Funktion kann das HbO_2 nicht erfüllen (84).

Die Hirndurchblutung wird oder bleibt vermindert, der mittlere O_2 -Druck im venösen Gehirnblut steigt nur unwesentlich an (5; 4; 40).

Die Schemata Nr. 4 und 5 zeigen die physiologischen Veränderungen und toxischen Effekte der Sauerstoffbehandlung (40).

Die Therapie mit hyperbarem O_2 ist, selbst wenn die komplizierten technischen Voraussetzungen gegeben sind, nur mit äußerster Vorsicht anzuraten, solange noch zu wenige Ergebnisse bekannt sind, und Tierexperimente sich nur schlecht auf die Verhältnisse des Menschen übertragen lassen (40; 96; 128).

Hypothermie

Ein Extrem zur Sauerstoffbehandlung stellt die Behandlung mit Hypothermie dar. Die Körpertemperatur wird erniedrigt, und damit die Reaktionsgeschwindigkeit der Stoffwechselprozesse verlangsamt. Eine Senkung des Stoffwechsels bedeutet eine Reduzierung des O_2 -Bedarfs der Zelle. Dies kann sich in Gegenwart einer verminderten Gewebsperfusion, d.h.

Eine Senkung der Körpertemperatur auf 36-28°C

brachte in Versuchen an Hunden gute Ergebnisse: Der pH-Wert blieb konstant und wurde nicht weiter gesenkt, Lactat- und Pyruvatspiegel stiegen nicht an, sondern sanken eher ab. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz blieb unverändert oder wurde leicht erhöht. Die Mikrozirkulation wurde verbessert und eine Auflösung der Erythrocytenaggregate beobachtet. Es sammelten sich also keine hypoxischen Stoffwechselprodukte an. Nach Einsatz der Hypothermie vor Schockbeginn wurde nicht einmal ein Excesslactat gefunden.

Im hämorrhagischen Schock wurden Überlebensquote und -zeit erhöht und größere Blutverluste toleriert (153; 237; 70; 19). Im experimentellen kardiogenen Schock verbesserte sich nach Erwärmen des HZV der Blutdruck und der periphere Widerstand (153). Auch schon während der Hypothermie sind der Blutdruck erhöht, die Atmung reduziert, der Herzschlag verlangsamt und die Herzleistung verbessert worden.

Die Hypothermie ist schon erfolgreich an Patienten im sonst therapieresistenten septischen Schock angewandt worden. Von 45 % der Patienten, die auf 32°C abgekühlt worden sind, überlebten 60 %. Die Hypothermie kann aber genauso wie die Therapie mit Sauerstoff nur eine Ergänzung zu allen anderen Maßnahmen, wie Operationen, Blutauffüllung, Antibiotika usw. darstellen. In 22 % der Todesfälle blieb trotz bester Therapie und zusätzlicher Hypothermie der septische Schockzustand unbeeinflusst (18; 19). In einem Hundexperiment mit septischem Schock und Hypothermiebehandlung wurde die Überlebenszeit nur von 3-4 Stunden auf 10-18 Stunden erhöht (19).

Eine Abkühlung von 34-36°C soll schon den O₂-Bedarf der Zelle reduzieren. Eine Körpertemperatur von 32°C senkt den Zellmetabolismus auf 30 % der Norm (19). Eine Senkung der Temperatur unter 28°C birgt ernste Gefahren in sich, da der Kohlenhydratmetabolismus schon bei 27°C vollkommen unterdrückt ist. Unterhalb 20°C ist der pH, da eine metabolische Acidose auftritt, stark erniedrigt; außerdem stellen sich Kammerflimmern, Herzstillstand und Atemdepression ein (153; 34; 29; 70; 18).

Lokale Hypothermie der Niere

Eine Methode, die Niere zu schützen, ist die lokale renale Hypothermie, die auch an Patienten mit Erfolg versucht wurde. Im Operationsraum wird das geöffnete Abdomen mit gekühlter isotonischer NaCl-Lösung mehrmals gespült. Die Körpertemperatur fällt insgesamt ab, in der Niere werden aber noch tiefere Temperaturen erreicht durch den direkten Kontakt mit der hypothermen Flüssigkeit. Ein akutes Nierenversagen und morphologische Schädigungen der Niere wurden so vermieden. Es gab keine Komplikationen durch Infektionen.

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen über die hypothermische Behandlung des Menschen. Unter bestimmten Umständen, wie z.B. in späten Schockstadien und im septischen Schock, könnte eine Behandlung mit Hypothermie großen Nutzen bringen. Dies muß jedoch weiter erforscht werden (249).

Hypothermie und hyperbarer Sauerstoff

Eine kombinierte Therapie mit Hypothermie und hyperbarem Sauerstoff läßt neue Aspekte erwarten. Bei 20°C steigt die Löslichkeit des Sauerstoffs im Blut um 50 % an; ohne Erniedrigung des pH-Wertes kann eine größere Menge CO₂ transportiert werden. Es wird angenommen, daß die Hypothermie das Gehirn gegen eine Sauerstoffschädigung schützt. Man hofft, daß man eine Kombination von Hypothermie und hyperbarem Sauerstoff bei niedrigeren Drucken als 2-3 Atm längere Zeit ohne Schädigung verwenden kann (68). Diese Annahme wird durch einen Versuch mit Rattenleberhomogenaten unterstützt. Eine Sauerstoffintoxikation trat bei hyperbarem Sauerstoff und Hypothermie später ein als unter gleichen Bedingungen bei 37°C. Die Sauerstoffausnutzung stieg während der hypothermen Phase an (200).

Behandlung mit ATP

Der Versuch, den aeroben Stoffwechsel im Schock mit einer Zufuhr von ATP zu unterstützen, soll hier nur kurz erwähnt werden: Besonders Niere und Leber haben im Schock einen großen Verlust an energiereichen Phosphaten. Gehirn, Herz und Muskulatur sind hiervon nicht so stark betroffen. 6,5 ATP-Na/kg i.m. vor dem Entblutungsschock und 6,5 mg ATP-Na/kg während der Transfusion können die Überlebensquote von Hunden (im normalerweise irreversiblen normovolaemischen Schock) von 20 % auf 80 % erhöhen. Wenn ATP vor dem Schock nicht gegeben wird, ist die Wirkung geringer, so daß nur 55 % der Tiere überleben.

Die Wirkung von ATP ist bisher nicht geklärt. Es ist nicht bewiesen, daß das exogene ATP in den Zellmetabolismus eingebaut wird. Vielleicht beruht die protektive Wirkung auf den pharmakologischen Eigenschaften des ATP. In Japan erzielte man Erfolge mit ATP bei der Behandlung von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und essentieller Hypertonie. ATP wirkt auf periphere Gefäße und auch auf Koronargefäße vasodilatorisch. In vitro wird die Blutgerinnung gehemmt, in vivo könnte daher der "sludge" beseitigt werden (180; 182; 181; 245). Klinische Erfahrungen größeren Umfangs bestehen noch nicht.

Bisher wurde nur die Therapie beschrieben, die die Ursachen eines weiteren und schwereren Schockverlaufs beseitigen will. Das verminderte Stromzeitvolumen wird mit Volumenauffüllung, die Hypoxydase mit einem größeren Sauerstoffangebot oder erniedrigtem Stoffwechsel (Hypothermie) behandelt. Ein Versuch der direkten Beeinflussung des Stoffwechsels stellt die Behandlung mit ATP dar. Diese Therapie kann zur Besserung und Beseitigung des Schocks führen und sekundär die metabolische Acidose verbessern.

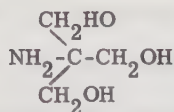
Wenn aber ein schwerer Schockzustand mit starker metabolischer Acidose und ihren schon beschriebenen Nebenwirkungen besteht, wird man durch direkte Maßnahmen eine Besserung der Acidose versuchen. Hierzu stehen THAM, Natriumbicarbonat und Natriumlactat zur Verfügung (172).

Behandlung mit THAM

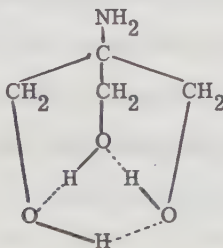
Eigenschaften und Struktur

Der organische Puffer THAM, auch Trispuffer genannt, stellt einen mehrwertigen Aminoalkohol dar: 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3- pro-pandiol (Tromethamin)

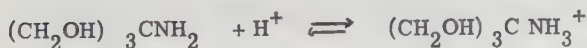
$C_4H_{11}NO_3$;Mol. Gew. 121,14



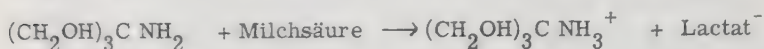
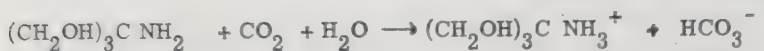
THAM ist eine schwache, wenig toxische Base mit großer Pufferkapazität ($pK = 7,82$ bei $37^\circ C$). Es sind farblose, luft- und feuchtigkeitsbeständige Kristalle, die sich ohne Zersetzung sterilisieren lassen ($120^\circ C$; 20 Min.) (279; 283; 108; 21). Die Strukturformel zeigt die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen der undissoziierten Verbindung (279; 108):



In wässriger Lösung reagiert THAM wie eine schwache Base und nimmt Protonen auf (108; 197).



THAM reagiert im Körper mit CO_2 und Milchsäure unter Gewinn an Bicarbonat- bzw. Lactatanion (287; 197; 21):



Eine dem Blut isotonische 0,3 molare Lösung hat einen $\text{pH} = 10,2$ (37°C). Im Blut ($\text{pH} = 7,4$) ist die Verbindung zu 70 % protonisiert und 30 % des THAM liegen als Base vor (108; 79; 287; 197).

Wegen der hydrophilen Eigenschaften des THAM kann der nicht ionisierte Anteil nur langsam durch die lipophile Zellwand permeieren. Wegen des sauren pH-Wertes in der Zelle gelangt er jedoch schneller in die Zelle als der protonisierte Anteil. Nach 4-6 Stunden ist THAM noch kaum im intracellulären Raum verteilt (158; 108; 21; 287; 197). Vom gesunden Menschen werden nach 1 Std. 20 %, nach 24 Std. 70 % und nach 70 Std. 90 % des verabreichten THAM's im Urin ausgeschieden (158; 281; 260; 244; 193; 79). Von dem länger als 3 Stunden retinierten THAM wird eine geringe Menge umgebaut. Wahrscheinlich oxydiert eine Leberalkoholdehydrogenase eine Hydroxymethylgruppe des THAM zur Carboxylgruppe, wobei α -Hydroxymethylserin entsteht (108; 260).

Das protonisierte THAM wird schneller als die freie Base renal ausgeschieden, da die freie Base in der Niere stärker reabsorbiert wird. Die schnelle Ausscheidung und die langsame Verteilung im Gesamtkörperwasser (nach 4-6 Stunden) begrenzt die Penetration des THAM in den intracellulären Raum (197; 172; 236).

THAM wirkt auf die Niere wie ein osmotisches Diuretikum, das eine dreifach verstärkte Wirkung als 10 %ige Mannitlösung hat (281; 283).

Die ausgeschiedene Urinmenge steigt auch bei Blutdruckwerten, die für sich allein genommen noch keine Diurese gestatten würden, an. Der Urin wird alkalisch ($\text{pH} = 8$), die Urinosmolalität nähert sich Plasmawerten (84; 193; 116).

Die Art und Weise wie die diuretische Wirkung auf die Niere zustande kommt, ist noch nicht eindeutig geklärt: Nach THAM-Infusionen wurde einerseits eine Herabsetzung des Gefäßwiderstandes in der Arteria renalis von Hunden gemessen, so daß über eine Erhöhung des GFR eine Diurese entstehen könnte (115; 243). Andererseits soll THAM durch gleichzeitige Ausscheidung von K^+ , Na^+ , HCO_3^- und Cl^- eine osmotische Diurese bewirken (197; 260; 79; 89). Wegen dieser erhöhten Elektrolytausscheidung wird auch über ein direktes Eingreifen von THAM in den Mechanismus der Tubuluszelle diskutiert (197; 281; 89).

THAM kann das LDH-System direkt beeinflussen: Die Milchsäurebildung wird vermindert und die Pyruvatbildung gefördert. Pyruvat ist das Substrat der oxydativen Phosphorylierung und seine Vermehrung bedeutet einen verbesserten ATP-Gewinn (287).

Da THAM auch eine Oedembildung verhindern kann, wurde es erfolgreich zur Behandlung von schwer verbrannten Kindern angewandt. Nach Verbrennungen bekommen die Kinder sehr schnell ein schweres Hirnoedem, weil im Verbrennungsschock die Kapillarpermeabilität besonders im Gehirn erhöht ist. Die Folgen des Hirnoedems sind schwere cerebrale Schädigungen. Nach Anwendung von THAM wurden die meta-

bolische Acidose, die als Ursache des Hirnoedems angesehen wurde, und der Schockzustand beseitigt. Hirnoedem, Lungenoedem und Anurie traten nicht auf, cerebrale Spätschäden stellten sich nicht ein (79; 116).

Nebenwirkungen von THAM

- a) Hypoventilation; b) Lokale Reaktionen; c) Hypoglykaemie;
d) Kumulationsgefahr; e) Hyperkaliaemie.

a) Ob die Verminderung des Atemminutenvolumens durch die schnelle Korrektur des pH-Wertes im Blut oder durch eine direkte Einwirkung des THAM auf das Atemzentrum selbst entsteht, ist nicht geklärt. Deswegen sollte während jeder THAM-Infusion ein Atemgerät einsatzbereit sein (12; 158; 287; 193; 281; 21; 116).

Ein Zusatz von NaHCO_3 (z. B. THAM : NaHCO_3 = 2 : 1) kann die atemdepressorische Nebenwirkung verhindern (287; 174).

b) Der hohe pH-Wert der 0,3 molaren THAM-Lösung kann an der Infusionsstelle zu Phlebitis, Thrombosen und lokalen Nekrosen führen. Um dies zu vermeiden, ist eine sachgerechte Venenpunktion notwendig (21; 116). Sobald THAM einer Rheomacrodexlösung (Verdünnungseffekt) zugesetzt wird, sind solche lokale Schäden nicht beobachtet worden; außerdem begünstigt Rheomacrodex die Wirkung von THAM mit einer Verbesserung der Mikrozirkulation durch Beseitigung des "sludge"-Phänomens (281; 287; 279). Auch hat sich eine prophylaktische Zugabe von 25 mg Heparin/l THAM-Lösung bewährt,

so daß an der Infusionsstelle keine Schäden mehr entstehen (116).

- c) Eine Hypoglykaemie tritt nur nach hoher Dosierung oder langfristiger Behandlung ein (174; 75; 281; 287), Wahrscheinlich stimuliert THAM direkt den Glucoseverbrauch der Muskelzelle, wie es mit einem Versuch an Ratten bewiesen werden konnte (43). Es wird jedoch auch eine vermehrte Insulinfreisetzung oder eine vermehrte Reabsorption von Glucose in den Tubuli durch Einwirkung von THAM diskutiert (236; 108).

Mit einem Zusatz von 5 % Glucose zur THAM-Lösung wird der hypoglykämische Effekt beseitigt (281; 197).

- d) Durch die verzögerte Ausscheidung (in einem Zeitraum von 3 Tagen) von THAM besteht nach schnell aufeinander folgenden Infusionen die Gefahr einer Kumulation. Toxische Anzeichen sind Erbrechen, Hypotension, eine schwere Hypoglykaemie und periodisches Atmen nach 8,8 mMol THAM/kg.

8-10 mMol/kg zusammen mit Elektrolyten und Glucose ergeben keine toxischen Nebenerscheinungen (88; 197).

- e) Hyperkaliaemie wurde trotz ausreichender Diurese beobachtet.

Eine zu schnelle Korrektur der Acidose begünstigt einen K^+ -Austritt aus der Zelle in die extracelluläre Flüssigkeit. Daher soll THAM nicht zu schnell infundiert werden (108; 193).

Dosierung

THAM wird als 0,3 molare blutisotonische Lösung verwendet, d.h. 36,3 g/l (279; 210; 193).

Die Berechnungen richten sich in abgewandelter Form nach der Formel von Sigaard-Andersen und Astrup (287; 26; 12; 79).

mMol THAM = negativer Basenüberschuß $\cdot$ 0,3·kg Körpergewicht $\cdot$ 0,74
oder vereinfacht:

mMol THAM = negativer Basenüberschuß $\cdot$ 0,3·kg Körpergewicht

ml 0,3 molares THAM = neg. Basenüberschuß $\cdot$ kg Körpergewicht $\cdot$ 0,3 $\cdot$ 3,33
oder vereinfacht:

ml 0,3 molares THAM = neg. Basenüberschuß $\cdot$ kg Körpergewicht

Der Faktor 0,3 $\cdot$ kg Körpergewicht enthält das extracelluläre Flüssigkeitsvolumen (= 20 % des Körpergewichtes), in dem 30 % des nicht dissoziierten THAM (also die freie Base) vorliegt. Ein Basenüberschuß ("base excess") = $\pm$ 2,3 mÄq./l ist als Normalwert im Blut anzusehen. Es ist diejenige Menge an Basen oder bei negativem Vorzeichen an freien Säuren, die im Blut vorhanden sind. Der Bezugspunkt entspricht dem Mittelwert für Standardbicarbonat von 22,9 mÄq./l (263).

Man dosiert THAM (0,3 molar) durchschnittlich 1,0-5,0 mMol/kg $\cdot$ Std.. (Dies entspricht 121-605 mg/kg $\cdot$ Std. = 3,3 - 16,6 ml/kg $\cdot$ Std.). Es wird empfohlen, nicht mehr als 4,2 mMol/kg (= 14 ml/kg) auf einmal zu geben und nicht mehr als 0,1 mMol/kg $\cdot$ Min (= 12,1 mg/kg $\cdot$ Min = 0,3 ml/kg $\cdot$ Min) (197; 287; 12; 193). Eine Gesamtdosis von 1,5 g/kg Körpergewicht (=13,2 mMol/kg $\approx$ 44 ml/kg) und eine Einzeldosis von 150 mg/kg $\cdot$ Min (1,24 mMol/kg $\cdot$ Min = 4,1 ml/kg $\cdot$ Min) sollen nicht überschritten werden. Wenn man höhere Dosen benötigt,

muß man künstlich beatmen, und nach längerer Anwendung sollte Glucose der THAM-Lösung hinzugefügt werden (281). Bei starker Diurese empfiehlt sich zum Ausgleich des Elektrolytverlustes ein Zusatz von 30 mÄq. NaCl und 5 mÄq. KCl pro 300 mMol THAM (197).

Zur Hebung des pH-Wertes werden für die Blutkonserven (ACD) in Deutschland 67,2 mMol (= 4,0g = 110 ml) THAM pro 500 ccm Blut empfohlen (259).

Zusammen mit der Volumenersatztherapie hat THAM in der Behandlung der intra- und extracellulären Acidose viele Erfolge in Tierversuchen und an Schockpatienten gezeigt (56; 48; 103; 116; 75; 268; 243).

Behandlung mit Natriumbicarbonat (NaHCO_3)

Natriumbicarbonat wurde, bevor THAM in die Therapie eingeführt worden ist, zur Bekämpfung der metabolischen Acidose angewandt. NaHCO_3 ($\text{pK} = 6,1$) ist eine schwächere Base als THAM ($\text{pK} = 7,82$) (10). Bicarbonat ist ein Ersatz für den erniedrigten Puffergehalt der extracellulären Flüssigkeit, und eine bestehende Hyponatraemie wird durch das Begleitkation Na^+ behoben (8; 69; 193; 228; 216; 34). Unter Freisetzung von CO_2 und Na^+ werden die extracellulären Wasserstoffionen gebunden:



Intracellulär soll NaHCO_3 überhaupt nicht oder ziemlich spät wirken, weil die Zellmembran für Bicarbonat nicht oder nur gering permeabel ist (287; 158; 226; 12; 89; 34).

Bei der Anwendung von NaHCO_3 tritt ein CO_2 -Anstieg im Plasma auf, der nur durch eine normale Lungenfunktion bewältigt werden kann. Da bei Thoraxverletzungen und Lungenerkrankungen der CO_2 -Spiegel im Blut ohnehin durch die Hypoventilation erhöht ist, erscheint die Applikation von NaHCO_3 wenig zweckmäßig (79; 226; 158; 32; 49). Nach größeren Mengen NaHCO_3 wurden normalerweise schon ein Anstieg des CO_2 -Druckes und Atemdepressionen beobachtet, die aber zu einem späteren Zeitpunkt, wie nach THAM-Infusionen, eintrat (203; 158).

Wenn allein eine Abpufferung von H^+ oder anderen Säuren notwendig ist, kommt dem Na^+ -Ion des NaHCO_3 eine sehr unerwünschte Begleiterscheinung zu (11). Es besteht die Gefahr einer Hypernatraemie, denn bei schweren metabolischen Acidosen müssen große Mengen an NaHCO_3 zugeführt werden (287; 156; 158; 157; 12). Als lokale Nebenreaktion sind nach Infusionen von hypertonen NaHCO_3 -Lösungen ($\geq 5\%$) Erytheme um die infundierte Vene gesehen worden (69).

Um eine Volumenbelastung und damit ein Lungenödem zu vermeiden, wird hypertonisches NaHCO_3 (6-8,5 %) verwendet. Chronische Herz- und Lungenkrankheiten sind besonders durch eine Übertransfusion gefährdet (193). Die Dosierung errechnet sich nach folgender Formel (156; 157; 283; 69; 12):

$\text{mVal NaHCO}_3 = \text{Basenüberschuß} \cdot 0,3 \cdot \text{kg Körpergewicht}$

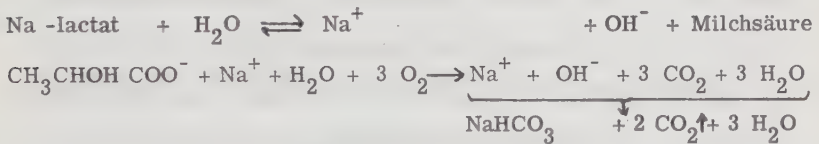
$1 \text{ ml } 1 \text{ m NaHCO}_3 (= 8,5 \% \text{ig}) = 1 \text{ mVal NaHCO}_3$

Um den pH-Wert des ACD-Blutes heraufzusetzen, soll 53,8 mVal NaHCO_3 pro 500 ml zugesetzt werden (259).

Eine hypertone Flüssigkeit verhindert den Eintritt von Na^+ und H_2O in die Zelle und entzieht durch eine Erhöhung der intravasalen Osmolarität dem Gewebe Wasser (49; 157; 228; 238; 235).

Lactatlösungen als therapeutisches Mittel zur Schockbekämpfung

Das Lactatanion ist eine schwache Base ($\text{pK}_\text{S} = 3,8$) und liegt beim normalen pH-Wert des Plasmas und der Zelle kaum in der Säureform vor (155; 11). Der alkalisierende Effekt beruht darauf, daß das Lactatanion unter Protonisierung in der Leber verbrannt werden kann. Hierbei entstehen CO_2 und NaHCO_3 , ein Proton wird zum Abbau benötigt (155; 79; 158):



Die zusätzliche CO_2 -Belastung des Körpers setzt eine normale Lungenfunktion voraus (79).

Es werden 3 Moleküle Sauerstoff zur Verbrennung benötigt, die den hypoxischen Leberzellen im Schock nicht zur Verfügung stehen.

Der Leberstoffwechsel ist im Schock stark eingeschränkt. Die Voraussetzung für Lactatinfusion ist ein intakter aerober Stoffwechsel der Leber. Deswegen wird die Korrektur der metabolischen Acidose mit Lactat abgelehnt, außerdem ist der Blutlactatspiegel im Schock sowie-

so schon erhöht (157; 11; 69; 158; 226; 287).

Eine Behandlung der metabolischen Acidose mit Natriumlactat kann genauso wie NaHCO_3 zur Hypernatraemie führen (157; 11; 75).

Eine Gruppe von Wissenschaftlern empfiehlt dagegen sehr die Anwendung von Ringerlactatlösung im hämorrhagischen Schock. Untersuchungen über die extracelluläre Flüssigkeitsverteilung im hypovolaemischen Schock zeigten an Hunden und Menschen eine Verkleinerung des extracellulären Raumes. Nach einem Verlust von 18,7 % Blut (= 1131 ccm) ist der ganze extracelluläre Raum des Patienten um 31 % (= 5200 ccm) verkleinert. Wenn man den Plasmaverlust von dem extracellulären Raum abzieht, erhält man einen Verlust des interstitiellen Raumes von 4414 ccm. Diese Messungen wurden an Patienten im hämorrhagischen Schock vor Bluttransfusionen durchgeführt (248; 249; 59). Für diesen Verlust kommen zwei Theorien in Frage:

- 1.) Nach dem Starling-Schade Mechanismus strömt nach schweren Blutverlusten kompensatorisch Flüssigkeit aus dem interstitiellen in den intravasalen Raum ein. In den Kapillaren sinkt durch die Hypotension, Vasokonstriktion und "Sludge" (Arterien und Arterio-
len) der hydrostatische Druck. Entsprechend dem Druckgefälle strömt Wasser aus dem Interstitium in die Gefäße ein (65; 219; 147).
- 2.) Die Störung des Zellmembranpotentials durch die Hypoxie verursacht besonders ein Einströmen von Na^+ und Wasser in die Muskelzellen (249). Dieser Verlust des interstitiellen Raumes soll nur durch Ringerlactatlösung, die der Zusammensetzung der intersti-

tiellen Flüssigkeit entspricht, und nicht mit Blut allein ersetzt werden können. Eine Therapie mit 1000-2000 ccm Ringerlactatlösung, die sich schnell im ganzen extracellulären Raum verteilt, und Blut, ist bei Hunden im irreversiblen Schock und bei Schockpatienten erfolgreich angewandt worden (280; 65; 103; 219; 249; 248; 59).

Zusammenfassung der therapeutischen Maßnahmen im Schock

An erster Stelle einer Schocktherapie steht der Ersatz des verlorengegangenen Volumens, erst an zweiter die Behandlung der metabolischen Acidose, zuletzt der Ausgleich des Elektrolythaushaltes.

Eine sinnvolle Kombinationstherapie entsprechend der Schockart ist folgender Aufstellung zu entnehmen (209; 163; 267; 175):

1.) Blutvolumenauffüllung

- a) Blut, Plasma, kolloidale Plasmaexpander
- b) Infusionstherapie: Korrektur des Säure-Basenhaushaltes und Elektrolythaushaltes

2.) Beseitigung der Schockursache (1. und 2. gleichzeitig)

- a) Ausschaltung des Herdes, Operationsplanung
- b) Antibiotika
- c) Gammaglobuline
- d) Nebennierenrindenhormone

3.) Ausreichende Sauerstoffzufuhr, evtl. Tracheotomie

4.) Dämpfung nervaler Faktoren

a) Dolantin

b) Ganglienblocker mit ganz besonderer Einschränkung

5.) Hypothermie

6.) Gegen Herzversagen: Herzglykoside i. V.

Eine alleinige Verbesserung der metabolischen Acidose (z.B. durch künstliche Niere und Dialyse) durch Anheben des pH-Wertes ohne Korrektur des Blutvolumens brachte keine Erfolge; die Versuchstiere starben (73; 247; 162; 82). Eine Korrektur der Acidose allein bedeutet nicht, daß ihre Ursache, d.h. die verminderte Gewebperfusion und damit der anaerobe Zellstoffwechsel, beseitigt ist (260; 17). Bei gleichzeitigem Volumenersatz bringt die Therapie der metabolischen Acidose den Vorteil, daß Herz und Kreislauf wieder auf geringe Konzentrationen von Catecholaminen ansprechen und daß das den Stoffwechsel schädigende saure Milieu beseitigt wird (66; 193; 174; 79). Außerdem bedeutet die Korrektur des Säure-Basenhaushaltes eine Verlängerung der Überlebenszeit und damit einen Zeitgewinn für weitere therapeutische Maßnahmen zur Beseitigung der Schockursache (268; 75).

Natriumbicarbonat und THAM, die unter ständiger Kontrolle der Atmung, der Blutgase, -elektrolyte und des pH-Wertes des Plasmas angewandt werden müssen, stehen zur Beseitigung der metabolischen Acidose zur Verfügung. Natriumlactat wird wegen des schlechten Leberzellstoffwechsels nicht zur Behandlung derselben, sondern nur zur Auffüllung des interstitiellen Raumes in Form von Ringerlactatlösung verwandt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die metabolische Acidose im Schock entwickelt sich unabhängig von einer speziellen Schockaetiologie. Durch Verminderung des Stromzeitvolumens, Vasokonstriktion und "Sludge", werden der Sauerstofftransport und die O_2 -Diffusion behindert. Es kommt zu einer allgemeinen Hypoxydose, von der die Organe unterschiedlich betroffen werden. Durch die Zentralisation werden die wichtigsten Organe wie Gehirn und Herz über lange Zeit hin mit genügend Sauerstoff versorgt, während die peripheren Organe wie Muskulatur und Haut zur anaeroben Glykolyse gezwungen werden. Die Stoffwechselprodukte des anaeroben Stoffwechsels wie Milchsäure und Pyruvat entstehen intracellulär und werden ins Blut ausgeschwemmt. Aus der intracellulären Acidose entsteht eine extracelluläre metabolische Acidose. Die Puffersysteme des Blutes, der Lunge und der Niere versuchen, die Acidose bis zu ihrem Funktionsausfall zu kompensieren. Die einzelnen Organe werden durch die Hypoxie in ihrem Stoffwechsel beeinträchtigt. Atmungskette und oxydative Phosphorylierung fallen aus, die Enzyme werden geschädigt, morphologische Veränderungen manifestieren sich. Es zeigt sich, daß die Acidose nicht die Ursache für den letalen Ausgang des Schocks ist; trotz korrigierter Acidose (z.B. Dialyse) verstarben Versuchstiere und Patienten. Der Hauptfaktor des ganzen Schockgeschehens ist der O_2 -Mangel und das Zusammenwirken der verschiedenen geschädigten Organe (82). Die Therapie der Acidose ist eine Möglichkeit, die Überlebenszeit zu verlängern. Es stehen THAM und Bicarbonat zur Verfügung. Der Vorteil von THAM ist, daß dieses Mittel auch die intracelluläre Acidose beeinflussen kann.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Ahnefeld F.W., M. Halmágyi u.a.
Untersuchung zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 1188-9
- 2) Albert M.S., W.J. Rahill u.a.
Acid-Base Changes in Cerebrospinal Fluid of Infants with Metabolic Acidosis. New Engl. J. Med. 274 (1966) 719-721
- 3) Allgöwer M.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 4) Attar S., W.G. Esmond u.a.
Hyperbaric Oxygenation in Vascular Collapse. J.thorac. cardiovasc. Surg. 44 (1962) 759-770
- 5) Attar S., W.G. Esmond u.a.
Experimental Aspects of the Use of Hyperbaric Oxygen in Hemorrhagic Shock. Amer. Surg. 30 (1964) 293-296
- 6) Baker R.J., J.M.St. Ville u.a.
Evaluation of Red Cell Equilibration in Hemorrhagic Shock. Arch. Surg. 90 (1965) 538-543
- 7) Ballinger W.F., H. Vollenweider u.a.
The Response of Canine Liver to Anaerobic Metabolism induced by Hemorrhagic Shock. Surg. Gynec. Obstet. 112 (1961) 19-25
- 8) Bashour F.A., A.G. Nafrawi u.a.
Splanchnic Hemodynamics and Carbohydrate Metabolism in Hemorrhagic Shock. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment.
Hrsg. von L.C. Mills, J.M. Moyer. New York u. London (1965) 271-273
- 9) Baubkus H.
Säure-Basen-Haushalt. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 140-145
- 10) Baue A.E., W.M. Mc Clerkin
A study of Shock: Acidosis and the Declamping Phenomen. Ann. Surg. 161 (1965) 41-45
- 11) Baur H.
Klinische Bedeutung des Säuren-Basen-Haushaltes. In: Infusionstherapie. Hrsg. von K. Lang, R. Frey, M. Halmágyi. Berlin, Heidelberg, New York (1966) 16-29
- 12) Bergmann H.
Der hämorrhagische Schock. Med. Mitt. (Melsungen) 40 Suppl. 1 (1966) 41-57

- 13) Bing R.J.
Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet des Herzmuskelstoffwechsels.
In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. Hrsg. von W.H. Hauss, H. Losse. Stuttgart (1959) 31-50
- 14) Bing R.J.
Discussion. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 72-73
- 15) Bing R.J., H. Ramos
The Role of the Heart in Shock. J. Amer. Med. Ass. 181 (1962) 871-873
- 16) Bing R.J.
Normal Myocardial Metabolism. In: Coronary Heart Disease. Hrsg. von W. Likoff, J.H. Moyer. New York and London (1963) 59-63
- 17) Bjurstedt H., J.C.G. Coleridge
Hämorespiratorische Veränderungen bei akuter Hämorrhagie. In: Schock, Pathogenese und Therapie. Hrsg. von K. D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962) 223-227
- 18) Blair E., G. Henning u.a.
Hypothermie in Bacteremic Shock. Arch. Surg. 89 (1964) 619-629
- 19) Blair E., R.A. Cowley u.a.
Physiologic Rationale for Hypothermia in Septic Shock. Surg. Forum 13 (1962) 20-22
- 20) Blair E., R. Ollodart u.a.
Effect of Hyperbaric Oxygenation (OHP) on Bacteremic Shock. Circulation 29/30 Suppl. 1-4 (1964) 135-139
- 21) Bleich H.L., W.B. Schwartz
Iris Buffer (THAM) An Appraisal on its physiologic Effects and Clinical Usefulness. New Engl. J. Med. 274 (1966) 782-787
- 22) Blood Lactate and Shock. Nutr. Rev. 22 (1964) 203-205
- 23) Bloom W.L., J.A. Ward
Changes in Carbohydrate Metabolism during Blood Loss and Anoxia. Metabolism 10 (1961) 379-385
- 24) Bloom W.L., J.A. Ward
Changes in Blood Ketones During Hemorrhage and Shock in the Rat. Metabolism 10 (1961) 171-173
- 25) Bounous G., L.G. Hampson u.a.
Regional Blood Flow and Oxygen Consumption in Experimental Hemorrhagic Shock. Arch. Surg. 87 (1963) 340-354

- 26) Bounous G.
Metabolic Changes in the Intestinal Mucosa During Hemorrhagic Shock. *Canad. J. Surg.* 8 (1965) 332-339
- 27) Bounous G., P.G. Sholefield u.a.
Phosphate Metabolism in the Intestine During Hemorrhagic Shock. *J. Trauma* 4 (1964) 424-434
- 28) Bradley M. N.
Profound Shock associated with Acidosis: Occurrence and Treatment. *Amer. Surg.* 30 (1964) 589-592
- 29) Brewin E.G.
Hypothermie im Schock In: Schock, Pathogenese und Therapie.
Hrsg. von K.D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962) 357-371
- 30) Broder G., M.H. Weil
Excess Lactate: An Index of Reversibility in Shock in Human Patients. *Science* 143 (1964) 1457-1459
- 31) Brooks D.K., R.W. Manley u.a.
Respiratory Changes in Hemorrhagic Shock. *Anaesthesia* 18 (1963) 363-376
- 32) Brooks D.K.
Osmolar, Electrolyte, and Respiratory Changes in Hemorrhagic Shock. *Amer. Heart J.* 68 (1964) 574-576
- 33) Brun C., O. Munck
Pathophysiology of the Kidney in Shock and in Acute Renal Failure.
In: *Progress in Surgery* 4 (1964) Hrsg. von S. Karger, New York 1-34
- 34) Buchborn E.
Stoffwechselveränderung und ihre Bedeutung für die Schockbehandlung. *Internist* 3 (1962) 522-531
- 35) Buchborn E.
Endokrine und metabolische Veränderungen beim peripheren Kreislaufversagen. In: *Klinik und Therapie der Kollapszustände*. Hrsg. von R. Duesberg, H. Spitzbarth. Stuttgart (1963) 47-57
- 36) Buchborn E.
Atmung. In: *Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks*. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 37) Buchborn E.
Definition und Ursache der Schockniere. *ibidem*. 160-162
- 38) Buchborn E.
Schock und Kollaps. In: *Handbuch der Inneren Medizin*. Hrsg. von G.v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegl Bd. 9, 1. Teil. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960) 952-1184

- a) ibidem. Einleitung. 952-955
 - b) ibidem. Der hämorrhagische Schock 959-964
 - c) ibidem. Der experimentelle hämorrhagische Schock. 989-993
 - d) ibidem. Blutvolumen und Blutverteilung im Schock. 993-1010
 - e) ibidem. Die arterielle Durchblutung der Teilkreisläufe 1044-1054
 - f) ibidem. Das Verhalten des Herzens im Schock 1019-1034
 - g) ibidem. Schockniere. 1097-1109
 - h) ibidem. Grundzüge der Schocktherapie. 1125-1148
- 39) Bücherl E.S., M. Nasserl u.a.
Blutgase, Hämodynamik und Säurebasenstoffwechsel in einer Sauerstoffüberdruckkammer. Langenbecks Arch. klin. Chir. 308 (1964) 868-872
- 40) Bücherl E.S.
Anwendungsmöglichkeit der Sauerstoff-Überdruckbehandlung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965) 641-652
- 41) Büchner F.
Struktur, Stoffwechsel und Funktion in der modernen Pathologie. München, Berlin (1964) 1-25
- 42) Bunker J.P.
Metabolic Acidosis during Aenesthesia and Surgery. Anesthesiology 23 (1962) 107-122
- 43) Buse M.G., J. Buse u.a.
The Effect of Tris (Hydroxymethyl) Aminomethan on Glucose Utilization of Sceletal Muscle. Metabolism 13 (1964) 339-353
- 44) Campbell E.J.M.
Oxygen Administration. Anaesthesia 18 (1963) 503-506
- 45) Carrier O., M. Cowsert u.a.
Effect of Hydrogen Ion Changeson Vascular Resistance in Isolated Artery Segments. Amer. J. Physiol. 207 (1964) 169-172
- 46) Carstensen E.
Diagnostik und Therapie der Störungen des Wasser- und Electrolyt-haushaltes bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz. Med.Mitt. (Melsungen) 40 (1966) 45.-60
- 47) Cho Y.W., D.M. Aviado u.a.
Myocardial Metabolic Changes During Acute Hemorrhage. Angiology 16 (1965) 532-537
- 48) Ciuchta H.P., J.A. Vick u.a.
The Effect of THAM on Endotoxin Shock and Survival in the Dog. Milit. Med. 130 (1965) 890-893

- 49) Clark R.G., D.G. Young
Effects of Hyperoxygenation and Sodium Bicarbonate in Hemorrhagic Hypotension. *Brit. J. Surg.* 52 (1965) 704-708
- 50) Cohn J.N., M.H. Luria
Hemodynamic Effects of Blood Volume Expansion in Nonhemorrhagic Shock in Man. *Circulation* 29/30 Suppl.1-4 (1964) 63
- 51) Cohn J.N.
Treatment of Shock. *G.P.* 34 (1966) 78-85
- 52) Coleman B., V.v.Glaviano
Electrolyte and Water Distribution in the Heart in Irreversible Hemorrhagic Shock. *Amer. J. Physiol.* 207 (1964) 352-356
- 53) Collins V.C., R.J. Jaffe u.a.
Newer Attitudes in Management of Hemorrhagic Shock. *Surg.Clin. N. Amer.* 44 (1964) 173-183
- 54) Corday E.
Treatment of Cardiogenic Shock. *Amer. J. Cardiol.* 16 (1965) 615-617
- 55) Corday E.
Circulatory Shock. A Symposium on Advances in the Understanding of Mechanisms and Treatment. *Calif. Med.* 103 (1965) 310-320
- 56) Cosby R.S., D.A. Swan u.a.
Respiratory Effects of Tris (THAM) in Acidosis and Alkalosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5 (1964) 185-192
- 57) Cowley R.A., E. Blair u.a.
Hyperbaric Oxygen (OHP) Therapy in Shock. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L. C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 678-682
- 58) Cowley R.A.
Hyperbaric Oxygenation in Hypoxic Shock States. *Calif. Med.* 103 (1965) 312-314
- 59) Crenshaw C.A., P.C. Canizaro u.a.
Changes in Extracellular Fluid During acute Hemorrhagic Shock in Man. *Surg. Forum* 13 (1962) 6-7
- 60) Crowell J.W., R.G. Ford u.a.
Oxygen Transport in Hemorrhagic Shock as a Function of the Hematocrit ratio
Amer. J. Physiol. 196 (1959) 1033-1038
- 61) Crowell J.W., A.C. Guyton
Dynamics of the Heart in Shock. *Fed.Proc.* 20 Suppl.9 (1961) 51-60

- 62) Crowell J.W., B.V. Kaufmann
Changes in Tissue pH after Circulatory Arrest. *Amer. J. Physiol.* 200 (1961) 743-745
- 63) Crowell J.W., A.C. Guyton
Further Evidence Favoring a Cardiac Mechanism in Irreversible Hemorrhagic Shock. *Amer. J. Physiol.* 203 (1962) 248-252
- 64) Crowell J.W., E.E. Smith
Oxygen Deficit and Irreversible Hemorrhagic Shock. *Amer. J. Physiol.* 206 (1964) 313-316
- 65) Dagher F.J., F.D. Moore
Repartition of Body Water After Hemorrhagic Shock in Man: Effect of L-Norepinephrine, Angiotensin II, and Buffered Saline Solution. *Circulation* 29/30 Suppl. 1-4 (1964) 66
- 66) Darby T.D., E.E. Aldinger u.a.
Effects of Metabolic Acidosis on Ventricular Isometric Systolic Tension and the Response to Epinephrine and Levarterenol. *Circulation Res.* 8 (1960) 1242-1253
- 67) Darby T.D., D.T. Watts
Acidosis and Blood Epinephrine Levels in Hemorrhagic Shock. *Amer. J. Physiol.* 206 (1964) 1281-4
- 68) Davidson A.M.
Current Research, Pathophysiology and Therapie of Shock. *Med. Serv. J. Can.* 19 (1963) 481-492
- 69) Dodson M.E., A.L. Stead
Correction of Acidosis in the Resuciation of the Collapsed Child. *Arch. Dis. Childh.* 40 (1965) 385-388
- 70) Drucker W.R.
Rational of Hypothermia in Therapy of Hypovolemia. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, H.C. Moyer. New York and London (1965) 670-677
- 71) Drucker W.R., J.C. De Kiewiet
Glucose Uptake by Diaphragms from Rats subjected to Hemorrhagic Shock. *Amer. J. Physiol.* 206 (1964) 317-320
- 72) Duesberg R., W. Schroeder
Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig (1944) 43-48
- 73) Duft J.H., H.M. Scott u.a.
The Diagnosis and Treatment of Shock in Man Based on Hemodynamic and Metabolic Measurements. *J. Trauma* 6 (1966) 145-156

- 74) Dulce H.J.
Untersuchungen des Säure-Basenhaushaltes. Internist (Berl.) 5
(1964) 51-55
- 75) Edel H.H., H.J. Gurland u.a.
Die Schockniere. Pathogenese, Klinik und Therapie. Internist (Berl.)
3 (1962) 531-543
- 76) Eufinger H.
Schock und Plasmaexpander. In: Schock und Plasmaexpander. Hrsg.
von K. Horatz, M. Schneider. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964)
84-98
- 77) Eufinger H.
Pathophysiologie des Schock und Kollaps vom Standpunkt des Chi-
rurgen. Hippokrates (Stuttg.) 35 (1964) 830-833
- 78) Evans W.E., J.C. Darin u.a.
The Use of Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Endotoxin Shock
Surgery 56 (1964) 189-192
- 79) Ewerbeck H., J. Hager u.a.
Tris-Pufferbehandlung schwerer Verbrennungen bei Kindern zur
Vermeidung von Hirndauerschäden. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966)
1333-1338
- 80) Filippini L.
Therapie der Hyperkaliämie. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 359-
360
- 81) Fine J.
Current Status of the Problem of Traumatic Shock. In: Shock and
Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills,
J.H. Moyer. New York and London (1965) 1-9
- 82) Fine J.
Diskussion. In: Schock. Pathogenese und Therapie. Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1962) 368
- 83) Frank E.D., E.W. Friedman
Shock in Man. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment.
Hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965)
695-701
- 84) Fuson R.L., M.D. Herbert u.a.
Oxygenation and Carbonic Acidosis in Cyanotic Dogs Exposed to
Hyperbaric Oxygenation. Surg. Gynec. Obstet. 122 (1966) 340-352

- 85) Gelin L.-E.
Flüssigkeitersatz im Schock. In: Schock, Pathogenese und Therapie. Hrsg. von K.D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg. (1962) 373 -388
- 86) Gersmeyer E.F. .
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 87) Gignon J.P., F. Euderlin u.a.
Anwendung von Vasopressoren in der Schocktherapie unter Berücksichtigung des Säure-Basen-Haushaltes. Langenbecks Arch. klin. Chir. 312 (1965) 116-124
- 88) Flaviano V., B. Coleman
Effects of Norepinephrine on Myocardial K, Na, Cl and H₂O in Hemorrhagic Shock. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 116 (1964) 136-140
- 89) Goetz R.H., C.A. Selmonosky u.a.
Anuria of Hypovolemic Shock Relieved By Tris (Hydroxymethyl) Aminomethan (THAM). Surg. Gynec. Obstet. 112 (1962) 724-728
- 89a) Goldstein C.R., A.L. Gudwin u.a.
Schock durch hohe Förderleistung des Herzens. Medical Tribune 2 Nr. 46 (1967) 2 und 29
- 90) Goodyer A.V., W.F. Eckhart u.a.
Effects of Metabolic Acidosis and Alkalosis on Coronary Blood Flow and Myocardial Metabolism in the Intact Dog. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 628-632
- 91) Green H.D.
Physiology of Peripheral Circulation in Shock. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 61-68
- 92) Greene N.M.
Changes in Tissue Oxygen Tension and Metabolism. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 360-363
- 93) Griggs D.M., S. Nagano u.a.
Effects of Ischemia on Myocardial Metabolism. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, J. H. Moyer. New York and London (1965) 233-239
- 94) Gruber U.F., L.L. Smith u.a.
Hämorrhagischer Schock: Der Einfluß des Säure-Basen-Gleichgewichtes auf das Herzminutenvolumen. Helv. chir. Acta 29 (1962) 131-135

- 95) Gruber U. F.
Neure Resultate der Schockforschung und therapeutische Konsequenzen. Vischr. schweiz. Sanit.- Off. 41 (1964) 194-202
- 96) Gruber U.F.
Therapie der Atemstörung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just Stuttgart (1966) 136-139
- 97) Guyton A.C., J.W. Crowell
Dynamics of the Heart in Shock. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 51 - 60
- 98) Guyton A.C., J.W. Crowell
Cardiac Deterioration in Shock. In: Shock. Hrsg. von S.G. Hershey London (1964) 1-43
- 99) Guyton A.C.
Textbook of Medical Physiology. Philadelphia and London (1966)
a) ibidem. Regulation of Acid-Base Balance. 511-527
b) ibidem. Transport of Oxygen and Carbon Dioxid in the Blood and Body Fluids. 574-589
c) ibidem. Regulation of Respiration. 590-603
d) ibidem. Respiratory Insufficiency. 604-617
e) ibidem. Metabolism of Carbohydrates and Formation of Adenosine Triphosphate. 931-946
f) ibidem. Vitamin and Mineral Metabolism. 1011-1021
g) ibidem. Contraction of Muscle. 89-106
- 100) Haber M.H., W.T. Brown u.a.
Ischemic Necrosis of Multiple Organs in Prolonged Shock. J. Amer. Med. Ass. 183 (1963) 1107-1109
- 101) Hackel D.B., A.M. Martin u.a.
Hemorrhagic Shock in Dogs. Arch. Path. 77 (1964) 575-581
- 102) Hänze S.
Elektrolyte und Gefäßfunktion. In: Klinik und Therapie der Kollapszustände. Hrsg. von R. Duesberg, H. Spitzbarth. Stuttgart (1963) 83-95
- 103) Hamit H.F.
Current Trends of Therapy and Research in Shock. Surg. Gynec. Obstet. 120 (1965) 835-854
- 104) Hardaway R.M., T. O. Barila u.a.
Studies on pH-Changes in Endotoxin and Hemorrhagic Shock. J. Surg. Res. 1 (1961) 278-284
- 105) Harper A.M., H.J. Glass
Effect of Alterations in the Arterial Carbone Dioxide Tension on the Blood Flow Through the Cerebral Cortex at Normal and Low

- Arterial Blood Pressures. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28
(1965) 449-452
- 106) Harris J.W.
The Red Cell: Production, Metabolism, Destruction: Normal and Abnormal. Cambridge, Massachusetts (1963) 204-205
- 107) Hashimoto S., R.A. Cowley u.a.
Effect of Hyperbaric Oxygenation on Myocardial Phosphorylase Activity in Experimental Hemorrhagic Shock and its Relationship to Adrenal Catecholamine. Circulation 29/30 Suppl. 1-4 (1964) 94
- 108) Henschler D.
Trispuffer (THAM) als Therapeutikum. Dtsch. med. Wschr. 88
(1963) 1328-1331
- 109) Herberg R.D.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 110) Herberg R.D.
Therapie der Atemstörung. *ibidem*. 136-139
- 111) Hift H., J.G. Strawitz
Irreversible Hemorrhagic Shock in Dogs: Structure and Function of Liver Mitochondria. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 264-268
- 112) Herbinger W.
Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebung in Blutkonserven. Anaesthetist 13 (1964) 225-227
- 113) Hift H., J.G. Strawitz
Irreversible Hemorrhagic Shock in Dogs. Amer. J. Physiol. 200
(1961) 269-273
- 114) Hilton S.M.
Local Mechanisms Regulating Peripheral Blood Flow. Physiol. Rev. 42 (1962) 265-282
- 115) Hinshaw L.B., J.A. Vick u.a.
Circulatory Response to a CO₂ Buffer Following Lethal Injections of Endotoxin. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 751-754
- 116) Hinshaw J.R., L.M. Cramer u.a.
Tris Buffer in the Treatment of Severely Burned Patients. Surgery 56 (1964) 505-508
- 117) Hirsch H.
Messung der Nierendurchblutung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 168-173

- 118) Hochrein H.
Cardiaca. ibidem. 57-60
- 119) Hofmann K. Th.
Postoperative Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
Urologe 1 (1962) 174-186
- 120) Hopkins R.W., G. Sabga u.a.
Significance of Post-Traumatic and Postoperative Oliguria. Arch.
Surg. 87 (1963) 320-330
- 121) Hopkins R.W., G. Sabga u.a.
Hemodynamic Aspects of Hemorrhagic and Septic Shock. J. Amer.
Med. Ass. 191 (1965) 731-735
- 122) Horowitz R.E.
Circulatory Shock. A Symposion on Advances in the Understanding
of Mechanisms and Treatment Calif. Med. 103 (1965) 310-320
- 123) Horsey P.J.
ibidem
- 124) Howard J.M.
ibidem
- 125) Howard J.M.
New Leads to Therapy. Fed. Proc. 20 Suppl.9 (1961) 233-237
- 126) Howland W.S., O. Schweizer
Acid-Base Balance During Shock and Blood Transfusions. Anaesthesia,
Analgesia 41 (1962) 634-638
- 127) Howland W.S.
Blood Transfusion for Hemorrhagic Shock. Clinical Anaesthesia 2
(1963) 72-78
- 128) Huckabee W.E.
a) Relationships of Pyruvat and Lactate During Anaerobic Metabolism.
I. Effects of Infusion of Pyruvate or Glucose and of Hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37 (1958) 244-254
- b) Huckabee W.E.
Relationships of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism.
II. Exercise and Formation of O₂ Debt. ibidem. 255-263
- c) Huckabee W.E.
Relationships of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism.
III. Effect of Breathing Low-Oxygen Gases. ibidem. 264-271

- 129) Huckabee W.E.
Relationships of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism.
IV. Local Tissue Components of Total Body O_2 -Debt. Amer. J. Physiol. 196 (1959) 253-260
- 130) Huckabee W.E.
Relationships of Pyruvate and Lactate During Anaerobic Metabolism.
V. Coronary Adequacy. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 1169-1176
- 131) J.J.
Schock; Konzentration der Mittel. Selecta 46 (1966) 2711-2717
- 132) Jacobson T.G., M. Keller u.a.
Hemorrhagic Shock. Calif. Med. (1966) 93-96
- 133) Jahnecke J., G. Löffler u.a.
Klinische und experimentelle Untersuchungen über Lactatdehydrogenase-Isoenzyme bei akuten Nierenversagen. In: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus. Hrsg. von K.J. Ullrich, K. Hierholzer Bern und Stuttgart (1965) 333-339
- 134) Johnson H.D.
Venous Pressure. Its Physiology and Pathology in Hemorrhage Shock and Transfusion. Brit. J. Surg. 51 (1964) 276-316
- 135) Johnstone P.N.
Acute Ischemic Renal Failure and Its Treatment with Specific Drugs. J. int. Coll. Surg. 41 (1964) 147-159
- 136) Just O. H.
Praktische Gesichtspunkte der Infusionstherapie. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Stuttgart (1966) 42-47
- 137) Just O.H.
Atmung. ibidem 128-136
- 138) Just O.H.
Therapie der Atmungsstörung. ibidem 136-139
- 139) Mc Keever W.P., H. Braun
Role of Coronary Flow in Myocardial Metabolism in Irreversible Shock. Circulation 29/30 Suppl. 1-4 (1964) 125
- 140) Kemp E., T. Laursen
On the Renal Release and Excretion of Enzymes in Experimental Nephritis and Shock. Acta path. microbiol. Scand. 54 (1962) 85-95
- 141) Kenner T., W. Waldhäusel
Die Beeinflussung von Enzymaktivität im Rattenserum durch den normovolämischen hämorrhagischen Schock und durch Verbrühung. Wien. klin. Wschr. 76 (1964) 253-255

- 142) Kern E., K. Wiemers
Schocktherapie in der Praxis. Dtsch.med.Wschr. 90 (1965) 720-721
- 143) Kirchheim E.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks.
Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 144) Kirchner E.
Bluttransfusion und Schocktherapie. Langenbecks Arch. klin. Chir.
313 (1965) 119-121
- 145) Kleinschmidt A.
Schockniere. In: Klinik und Therapie der Kollapszustände. Hrsg. von
R. Duesberg und H. Spitzbarth. Stuttgart (1963) 58-74
- 146) Knisely M.H.

In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von
L.C. Mills und J.H. Moyer. New York and London (1965) 338
- 147) Koch G.
Traumatischer Schock und Elektrolythaushalts. Wien. med. Wschr.
113 (1963) 873-875
- 148) Kovách A.G.B.
Functional Changes in the Nervous System. Fed. Proc. 20 Suppl. 9
(1961) 122-132
- 149) Kramer K., Thureau K.
Hemodynamics of Kidney Medullary Substance. Part. I. Pfluegers
Arch. ges. Physiol. 270 (1960) 251-269
- 150) Kramer K.
Das akute Nierenversagen im Schock. In: Schock, Pathogenese und
Therapie. Hrsg. von K.D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg
(1962) 149-161
- 151) Kreuzer F.
Modellversuche zum Problem der Sauerstoffdiffusion in der Lunge.
Acta Helvetica, Physiologica et Pharmacologica Suppl. 9 (1953) 1-99
- 152) Kübler W.
Die Geschwindigkeit der anaeroben Glykolyse des Herzens in Ab-
hängigkeit von Milchsäurekonzentrationen, ATP-Gehalt und Tempera-
tur. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Kreislauf-
forschung. Hrsg. von R. Thauer, C. Albers. Darmstadt (1964)
211-215
- 153) Kuhn L.A., F.M. Weiser u.a.
Hemodynamic and Metabolic Effects of Hypothermia and Extracor-
poreal Circulation in Experimental Infarction and Shock. Circulation
Res. 10 (1962) 916-924

- 154) Lambertsen C.J., S.J.G. Semple u.a.
H⁺ and pCO₂ as chemical factors in respiratory and cerebral circulatory control J. appl. Physiol. 16 (1961) 473-484
- 155) Langendorf H.
Theoretische Grundlagen des Säure-Basen-Haushaltes. In: Infusionstherapie. Hrsg. von K. Lang, R. Frey, M. Halmágyi. Berlin, Heidelberg, New York (1966) 1-15
- 156) Lawin P.
Die Puffersysteme. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 145-159
- 157) Lawin P., H.-N. Herden
Postoperative Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihre Behandlung. In: Infusionstherapie. Hrsg. von K. Lang, R. Frey, M. Halmágyi. Berlin, Heidelberg, New York (1966) 39-45
- 158) Lawin P.
Therapeutische Anwendung von Mannit und THAM-Lösung. Med. Mitt. (Melsungen) 40 Suppl. 9 (1966) 77-92
- 159) Mac Lean L.D., J.H. Duff u.a.
Treatment of Shock in Man Based on Hemodynamic Diagnosis. Surg. Gynec. Obstet. 120 (1965) 1-16
- 160) Leuthardt F.
Lehrbuch der physiologischen Chemie. 15. Aufl. Berlin (1963) 565-570
- 161) Levenson S.M., A. Einheber u.a.
Nutritional and Metabolic Aspects of Shock. Fed. Proc. 20 Suppl.9 (1961) 99-119
- 162) Levenson S.M., A. Einheber u.a.
Metabolic Aspects of Shock. J. Amer. Med. Ass. 181 (1962) 874-877
- 163) Lindenschmidt Th.-O
Traumatischer und postoperativer Schock. Münch. Med. Wschr. 43 (1963) 2105-2113
- 164) Lindner J.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 165) Loisel J.M.
I. The Coenzyme - A - Content of the Liver of the Rat During Controlled Shock. Laval med. 30 (1960) 184-194

- 166) Longneuer J.S.
Tissue Respiration. In: Advances in Respiratory Physiology. Hrsg.
von C.G. Caro. London (1966) 297-330
- 167) Lungsgaard-Hansen P.
Die regionale Verteilung des Sauerstoffmangels im experimentellen
haemorrhagischen Schock. Langenbecks Arch. klin. Chir. 311 (1965)
64-82
- 168) Lutz H.
Volumenersatz. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen
Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 20-25
- 169) Lutz H.
Praktische Gesichtspunkte der Infusionstherapie. ibidem. 42-47
- 170) Lutz H.
Atmung. ibidem. 128-136
- 171) Lutz H.
Therapie der Atmungsstörung. ibidem. 136-139
- 172) Lutz H.
Säure-Basen-Haushalt. ibidem 140-159
- 173) Lutz H.
Sauerstoffbindung unter Verwendung von Blutersatzmitteln. Anaesthe-
sist 13 (1964) 136-138
- 174) Manger W.M., G.G. Nahas u.a.
Effects of pH Control and Increased O₂-Delivery on the Course of
Hemorrhagic Shock. Ann. Surg. 156 (1962) 503-510
- 175) Mamberger A.R., R.M. Ollodart u.a.
Therapy of Refractory Shock. Ann Surg. 161 (1965) 955-967
- 176) Marshall R.J., T.D. Darby
Newer Agents in the Treatment of Shock. Med. Clin. N. Amer. 48
(1964) 311-328
- 177) Marshall V.C.
Shock and Hemorrhage. Med. J. Aust. 2 (1965) 384-386
- 178) Martin A.M., D.B. Hackel
The Myocardium of the Dog in Hemorrhagic Shock. Lab. Invest. 12
(1963) 77-91
- 179) Martin D.S., N.J. Cossisi u.a.
Endotoxin Shock; A Collective Review. Rev. Surg. (Phila.) 22 (1965)
311-319

- 180) Massion W.H., S.M. Taalat u.a.
Effects of Adenosine Triphosphate Administration in Irreversible Shock. Surgery 55 (1964) 813-819
- 181) Massion W.H., S.M. Talaat u.a.
Protective Effects of Adenosin Triphosphate Administration in Irreversible Hemorrhagic Shock. Anaesthesia, Analgesia 44 (1965) 104-109
- 182) Massion W.H., E.G. Erdros
The Effects of ATP and a Proteolytic Enzyme Inhibitor in Irreversible Shock. J. Okla. med. Ass. 59 (1966) 467-471
- 183) Mathes K.
Kardiogener Schock. In: Schock, Pathogenese und Therapie. Hrsg. von K.D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962) 283-297
- 184) Meessen H., R. Poche
Pathomorphologie des Myokards. In: Das Herz des Menschen. Bd. II. Hrsg. von W. Bargmann, W. Doerr. Stuttgart (1963) 644-734
- 184a) Meyer J.S.
Effects of Anoxia on Cerebral Metabolism and Electrolytes in Man. Neurology (Minneap.) 15 (1965) 892-901
- 185) Meesmann W.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just Stuttgart (1966) 128-136
- 186) Michaelis
Discussion. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 137
- 187) Migone L.
Metabolische Aspekte des Schocks. In: Schock, Pathogenese und Therapie. Hrsg. von K.D. Bock. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962) 85-104
- 188) Migone L., A. Borghetti u.a.
The Metabolism in Shock. Panminerva med. 7 (1965) 273-274
- 189) Mitchell R.A., C.T. Carman u.a.
Stability of Cerebrospinal Fluid pH in Chronic Acid-Base Disturbances in Blood. J. Appl. Physiol. 20 (1965) 443-452
- 190) Mitchell R.A., M.M. Singer
Respiration and Cerebrospinal Fluid pH in Metabolic Acidosis and Alkalosis. J. Appl. Physiol. 20 (1965) 905-911

- 191) Mitchell R.A.
Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Respiration. In: Advances in Respiratory Physiology. Hrsg. von C.G. Caro London (1966) 1-47
- 192) Molonar J.J., J.B.Scott u.a.
Local Effects of Various Anions and H^+ on Dog Limb and Coronary Vascular Resistances. Amer. J. Physiol. 203 (1962) 125-132
- 193) Moore F.D.
Tris Buffer, Mannitol and Low Viscous Dextran. Surg. Clin. N. Amer. 43 (1963) 577-596
- 194) Moyer J.H.
Drug-Induced Hypotension. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 554-571
- 195) Mráz M.
Carbohydrate Metabolism Following Traumatization in the Noble-Collip Drum and Shock due to Burns in Rats. Physiol. bohemoslov. 12 (1963) 145-149
- 196) Munck O., N.A. Lassen u.a.
Evidence against Renal Hypoxia in Acute Hemorrhagic Shock. Pflügers Arch. ges. Physiol. 274(1961/62) 356-363
- 197) Nahas G.G.
The Clinical Pharmacology of THAM [tris (hydroxymethylamino-methane)] J. Clin. Pharmacol. Ther. (1963) 784-803
- 198) Németh S., M. Vigaš
Changes in the Levels of Glucose, Pyruvate and Phosphate in the Blood of Rabbits Under the Influence of Various Doses of Endotoxin. Physiol. bohemoslov. 13 (1964) 521-524
- 199) Nickerson M.
Neuroendocrine and Metabolic Aspects. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 201- 205
- 200) Norman J.N., G. Smith u.a.
The Effect of Oxygen to Elevated Atmospheric Pressure and Hypothermia on Tissue Metabolism. Surg. Gynec. Obstet. 122 (1966) 778-784
- 201) Nunn J.F., J. Freeman
Problems of Oxygenation and Oxygen Transport During Haemorrhage. Anaesthesia 19 (1964) 206-216

- 202) Ollodart R., E. Blair
High Pressure Oxygen as an Adjunct in Experimental Bacteremic Shock. J. Amer. Med. Ass 191 (1965) 736-739
- 203) Peaston M.J.T.
Rational for the Use of Intermittent Positive Pressure Ventilation with 100 per cent Oxygen in the Management of Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. Brit. J. ClinPract. 20 (1966) 418-420
- 204) Peretz D.J., M. Mc Gregor u.a.
Lactacidosis: A Clinical Significant Aspect of Shock. Canad. med. Ass. J. 90 (1964) 673-675
- 205) Pharmacopoe Internationalis Vol. II. Hrsg. von der Welt-Gesundheits-Organisation (1957) 223-224
- 206) Mc. Pherson R.C., J.A. Haller
The Comperative Effects of Blood, Saline and Low Molecular Dextran on Irreversible Hemorrhagic Shock. J. Trauma 4 (1964) 415-423
- 207) Pitts R.F.
Physiology of the Kidney and Body Fluids. Chicago (1966) 25-158
- 208) Rehder K., P. Teichert u.a.
Einfluß der hämorrhagischen Hypotension auf den Gasaustausch in der Lunge während künstlicher Beatmung. Thoraxchirurgie 13 (1965) 289-292
- 209) Rehn J.
Kreislaufdynamik und Schock. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965) 78-86
- 210) Rauch C., Hennesdorf u.a.
THAM-Konzentrat als Zusatz zur Infusionslösung. Pharm. Ztg. (Frankfurt) 109 (1964) 693
- 211) Rein H.
Einführung in die Physiologie des Menschen 13.u.14. Aufl. Hrsg. von M. Schneider. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1960)
- a) ibidem. Atmungsfunktion des Blutes 35-46
 - b) ibidem. Die Pufferfunktion des Blutes 47-51
 - c) ibidem. Der Energiebedarf des Herzens 95-99
 - d) ibidem. Sauerstoffmangel oder andere Hypoxydosen 200-203
- 212) Reinert M., M. Piroth u.a.
Morphologische Veränderungen an den inneren Organen der Ratte im standartisierten reversiblen und irreversiblen Schock. Virchows Arch. path. Anat. 338 (1964) 21-29

- 213) Richardson J.A.
Catecholamines in Shock. In: Shock and Hypotension. Hrsg. von L.C. Mills., J.H. Moyer. New York and London (1965) 340 - 345
- 214) Riegel K., P. Hilpert u.a.
Gasaustausch bei Anaemien. In: Physiologie des Gasaustausches in der Lunge. Bad Oeyhäuser Gespräche IV. 26. u. 28. Okt. 1960. Zsgest. H. Bartels, E. Witzleb. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1961) 67-73
- 215) Rittmeyer F.
Atmung. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 128-136
- 216) Rittmeyer F.
Die Puffersysteme. ibidem. 145-159
- 217) Robb H.J.
The Role of Microembolism in the Production of Irreversible Shock. Ann. Surg. 158 (1963) 685-697
- 218) Robb H.J.
Microembolism in the Pathophysiology of Shock. Angiology 16 (1965) 405-411
- 219) Robins J.
Modern Concepts in the Management of Shock. Obstet. and Gynec. 28 (1966) 130-138
- 220) Rollhäuser H., W. Vogell
Die tubuläre Phenolrotausscheidung und die Feinstrukturveränderungen der Glomerula der Rattenniere im traumatischen Schock. Z. Zellforsch. 52 (1960) 549-566
- 221) Rubin E., H. Popper
Pathologie Alterations in irreversible Shock. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 629-636
- 222) Sabiston D.C.
The Influence of Decreased Coronary Blood Flow on Myocardial Metabolism. In: Coronary Heart Disease. Hrsg. von W. Likoff, J.H. Moyer. New York and London (1965) 65-74
- 223) Sander F.F.
Der Säure-Basenhaushalt des Menschlichen Organismus und sein Zusammenspiel mit dem Kochsalzkreislauf und Leberhythmus. Stuttgart (1953) 17

- 224) Sántha A., T. Gáti
The Effect of Synthetic Plasma Expanders on the Absorption of Glucose in Experimental Combined Hemorrhagic Shock. Acta physiol. Acad. Sci. Nung. 17 (1960) 391-399
- 225a) Schaefer H.
Zur Pathophysiologie des Schocks. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks, Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 1-13
- b) Schaefer H.
Atmung. ibidem. 128-136
- 226) Scheibe O.
Die metabolische Acidose in der Chirurgie. Med. Mitt. (Melsungen) 40 (1966) 25-44
- 227) Scheinberg P.
Observations on Cerebral Carbohydrate Metabolism in Man. Ann. intern. Med. 62 (1965) 367-371
- 228) Scheler F.
Zur Behandlung des Kreislaufschocks insbesondere nach Traumen. Med. Mitt. (Melsungen). 39 (1965) 52-83
- 229) Schmidt H.D., J. Schmier
Kontraktilitätsschädigung des Herzens im frühen hämorrhagischen Schock. Pfluegers Arch. ges. Physiol. 285 (1965) 241-252
- 230) Schmidt H.D.
Ursachen des Herzschadens. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just. Stuttgart (1966) 60-67
- 231) Schmidt K.
Therapie der Atemstörung. ibidem. 136-139
- 232) Schmier J.
Ursachen des Herzschadens. ibidem. 60-67
- 233) Schneider K.W.
Therapie der Atemstörung. ibidem. 136-139
- 234) Schneider M.
Haemodynamik. ibidem. 14-20
- 234a) Schneider M.
Atmung. ibidem. 128-136
- 235) Schoepfner H.
Trauma, Schock und Elektrolythaushalt. Dtsch. Gesundh.-Wes. 16 (1961) 1901-1909

- 236) Schulte - Steinberg O.
Die klinische Anwendung von THAM, Mannitol und Urea. Chirurg. 35 (1964) 554-558
- 237) Schumer W.
Moderate Hypothermia in Controlled Hemorrhage in Dogs Amer. Surg. 32 (1966) 347-354
- 238) Schwarting G.
Einige pathophysiologischen Grundlagen des Elektrolytstoffwechsels und praktische Gesichtspunkte für die Therapie. Ärztebl. (Hamburg) 14 (1960) 310-323
- 239) Schweizer O., W.S. Howland
Metabolic Changes Associated with Hemorrhagic Shock. Anaesthesia, Analgesia 43 (1964) 420-432
- 240) Selkurt E.E.
Nierendurchblutung und renale Clearance bei Blutverlust und im hämorrhagischen Schock. In: Schock, Pathogenese und Therapie. Hrsg. von K.D. Bock Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962) 162-168
- 241) Selkurt E.E., M.J. Elpers
Influence of Hemorrhagic Shock on Renal Hemodynamics and Osmolar Clearance in the Dog. Amer. J. Physiol. 205 (1963) 147-152
- 242) Selkurt E.E.
The Renal Circulation. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills and J.H. Moyer. New York and London (1965) 157-169
- 243) Selmonosky C.A., R.H. Goetz u.a.
Effect of Tris (Hydroxymethyl) Amino Methane (THAM) on the Renal Blood Flow During Hemorrhagic Shock. Surg. Forum 12 (1961) 78-79
- 244) Selmonosky C.A., R.H. Goetz u.a.
The Role of Acidosis in the Irreversibility of Experimental Hemorrhagic Shock. J. Surg. Res. 3 (1963) 491-496
- 245) Sharma G.P., B. Eiseman
Protective Effect of ATP in Experimental Hemorrhagic Shock. Surgery 59 (1966) 66-75
- 246) Shea T.M., R.M. Watson u.a.
Anaerobic Myocardial Metabolism. Amer. J. Physiol. 203 (1962) 463-469
- 247) Sherman R.T., H.E. Noyes
Lethality Studies of the Blood of Irreversibly Shocked Dogs. J. Surg. Res. 3 (1963) 409-411

- 248) Shires T.
The Role of Sodium Containing Solution in the Treatment of Oligemic Shock. Surg. Clin. N. Amer. 45 (1965) 365-376
- 249) Shires T., C.J. Carrico
Current Status of the Shock Problem. Curr. Probl. Surg. 128 (1966) 3-67
- 250) Shoemaker W.C., W.F. Walker u.a.
The Role of Liver in Development of Hemorrhagic Shock Surg. Gynec. Obstet. 112 (1961) 327-333
- 251) Shubin H., M.H. Weil
Acute Elevation of Serum Transaminase and Lactic Dehydrogenase During Circulatory Shock. Amer. J. Cardiol. 11 (1963) 327-331
- 252) Shubin H., M.H. Weil
Pathophysiology of Shock Following Myocardial Infarction Circulation 29/30 Suppl. 9 158
- 253) Simeone F.A.
Myocardial Metabolism in Oligemic Hypotension. Fed. Proc. 20 Suppl. 9 (1961) 5-11
- 254) Simeone F.A.
Hemorrhagic Shock: Metabolic Effects. Science 141 (1963) 536-542
- 255) Simeone F.A.
Hemorrhagic Shock. Amer J. Cardiol. 12 (1963) 589-594
- 256) Simeone F.A.
Experimental Hemorrhagic Shock and Irreversibility. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C. Mills, J.H. Moyer New York and London (1965) 588-604
- 257) Smith L.L., U.P. Veragut
The Liver and Shock. In: Progress in Surgery 4 (1964) 55-107
- 258) Smith L.L.
Cerebral Blood Flow in Hemorrhagic Shock. Calif. Med. 103 (1965) 316
- 259) Sommerkamp H.
Über die Bedeutung der quantitativen Neutralisierung von Konservenblut mit Pufferlösung bei Transfusionen und im extrakorporealen Kreislauf. Thoraxchirurgie 13 (1965) 81-88
- 260) Sommerkamp H., H. Klett
Die Harnpufferanalyse in der Diagnostik und Therapie metabolischer Störungen des Säure-Basen-Haushaltes. Dtsch med. Wschr. 91 (1966) 403-408

- 261) Stone H.H., C.C. Donelly u.a.
The Effect of Acute Hemorrhagic Shock on Cerebral Circulation and Metabolism of Man. In: Shock and Hypotension. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C.Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 257-264
- 262) Strawitz J.G., H. Hift u.a.
Irreversible Hemorrhagic Shock in Rats: Changes in Blood Glucose and Liver Glycogen. Amer. J. Physiol. 200 (1961) 261-263
- 263) Strohmeyer G., W. Dölle u.a.
Milchsäureacidose mit Excesslactat bei Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 2238-2240
- 264) Strohmeyer G., W. Dölle u.a.
Die Milchsäureacidose mit Excesslactat. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) 2255-2259
- 265) Teubner E.
Beitrag zur Pathomorphologie der Schockniere und zur Therapie des akuten Nierenversagens im Schock. Bruns, Beitr. klin. chir. 210 (1965) 434-446
- 266) Thal A.P., R.F. Wilson u.a.
The Role of Metabolic and Humoral Factors in Irreversible Shock. In: Hypotension and Shock. Pathogenesis and Treatment. Hrsg. von L.C.Mills., J.H. Moyer New York and London (1965) 609-620
- 267) Thorén L.
Water and Electrolyte Balance in Shock. Acta chir. Belgica Suppl. 1 (1962) 64-78
- 268) Thrower W.B., T.D. Darby
Acid Base Derangements and Myocardial Contractility. Arch. Surg. 82 (1961) 56-65
- 268a) Thureau K.
Pathophysiologie der Schockniere: In Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Hrsg. von O.H. Just Stuttgart (1966) 163-181
- 269) Tobin R.B.
In Vivo Influence of Hydrogen Ions on Lactate and Pyruvate of Blood. Amer. J. Physiol. 207 (1964) 601-605
- 270) Triner L., M. Mráz u.a.
The Favorable Effect of Glucose and Glucose with Insulin Administered in a Dextrane Solution on the Course of Haemorrhagic Shock in Rabbits. Physiol. bohemoslov. 13 (1964) 87-95

- 271) Übermuth H.
Neuere Gesichtspunkte zu Schock und Kollaps. Internistische
Praxis 5 (1965) 359-365
- 272) Vogel H.R., Fischer W.M.
Untersuchung zur Lage der Sauerstoffbindungskurve im konservier-
ten Blut. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965) 1058-1062
- 273) Walther D.
Substrat der Anurie und Polyurie beim akuten Nierenversagen der
Ratten. In: Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus.
Hrsg. von K.J. Ullrich, K. Hierholzer, Bern u. Stuttgart (1965)
291-297
- 274) Wedell J., H.J. Merker
Atmungskettenphosphorylierung und Mitochondrienstruktur nach
anoxischem Herzstillstand. Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für Kreislaufforschung. Hrsg. von R. Thauer, C. Albers.
Darmstadt (1964) 201-205
- 275) Wedell J., H.J. Merker
Mitochondrienstruktur und Atmungskettenphosphorylierung im Herz-
muskel nach vollständiger Kreislaufunterbrechung. Virchows Arch.
path. Physiol. 338 (1964/65) 355-370
- 276) Weidner M.G., F.A. Simeone
Physiology of Prolonged Oligemic Hypotension. Ann. Surg. 156
(1962) 493-502
- 277) Wendt V.E., R. Balcon u.a.
Circulatory Changes Following Experimental Myocardial Infarction.
In: Hypotension and Shock. Pathogenesis and Treatment Hrsg. von
L.C. Mills, J.H. Moyer. New York and London (1965) 492-498
- 278) Wendt V.E., C. Wu u.a.
Metabolic Factors in the Control of Cardiac Output. In: ibidem.
32-38
- 279) Winkler H.
Prüfung der Hitzebeständigkeit von Trispuffer (THAM). Pharm.
Ztg. (Frankfurt) 109 (1964) 217-218
- 280) Wolfman F., S.A. Neill u.a.
Donor Blood and Isotonic Salt Solution. Arch. Surg. 86 (1963)
869-873
- 281) Zimmermann W.E.
Anwendung und Wirkung von Trishydroxymethylaminomethan (THAM)
Pharm. Ztg. (Frankfurt) 109 (1964) 692-693

- 282) Zimmermann W.E.
Hypoxie und Gewebstoffwechsel. Anaesthesist 13 (1964) 122-127
- 283) Zimmermann W.E.
Schock, Säure-Basen-Haushalt und Plasmaexpander. In: Schock und Plasmaexpander. Hrsg. von K. Horatz, R. Frey. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964) 147-152
- 284) Zimmermann W.E.
Die metabolische Acidose und ihre Bedeutung für die Nierendurchblutung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 313 (1965) 984-991
- 285) Persönliche Mitteilung von Prof. Dr. E. F. Gersmeyer (Herford)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. E. F. Gersmeyer für die Überlassung des Themas und für seine fachlichen Ratschläge herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 12.2.1944 wurde ich, Gabriele Binder, geb.Blumreiter, als Tochter des Regierungsmedizinaldirektors Dr. med. Werner Blumreiter und seiner Ehegattin Ingrid, geb. Schultz, in Königsberg /Ostpreußen geboren.

1944 verließen wir Königsberg und gelangten nach häufigem Wohnsitzwechsel 1948 nach Frankfurt/ Main , wo ich 1950 eingeschult wurde. 1954-1958 besuchte ich das Realgymnasium in Bad Homburg v.d.H. ,1958-1959 das Neusprachliche Gymnasium in Königswinter. 1959 zogen wir nach Mainz. Dort legte ich am 22.2.1963 in der Maria Ward-Schule die Reifeprüfung ab.

Im Sommer-Semester 1963 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz für das Studium der Medizin. Im Winter-Semester 1963/64 legte ich das Vorphysikum, im Sommer-Semester 1965 das Physikum ab.

Am 8.12.1967 heiratete ich Herrn Diplomchemiker Volker Binder.

Am 17.12.1968 legte ich das Staatsexamen ab.

Vom 1.1.1969 bis 30.6.1969 war ich als Medizinalassistentin an der Mainzer Universitätskinderklinik tätig. Seit 1.7.1969 bin ich im Vincenz-Krankenhaus in Hanau angestellt.

Tag der mündlichen Doktorprüfung: 5.12.1969 .

